



Vaccination anti-COVID

Visioconférence
organisée par l'HNFC

Dr PY. ROYER,
Dr S. BLAISE,
M. CLAUZEL,
S. BUCHOU

L'HÔPITAL
Nord Franche-Comté

Les intervenants

- Dr Pierre-Yves ROYER, infectiologue
- Dr Sylviane BLAIDE, médecin hygiéniste
- Sandrine BUCHOU, IDE hygiéniste
- Magali CLAUZEL, pharmacien

- En messagerie :
 - Valérie GANZER, directrice générale adjointe
 - Julie BODET



LA COVID-19

Les coronavirus

- Virus avec génome à ARN
- Entourés d'une capsule de protéines : forme de couronne
- Très nombreux sous-types : les plus courants HCoV-229 et HCoV-OC43
 - ➔ associés à des rhumes, syndromes grippaux bénins dans la plupart des cas (rarement pneumonies chez les ID et nourrissons)
- Transmission aérienne et/ou contact
- Incubation courte 3-6j

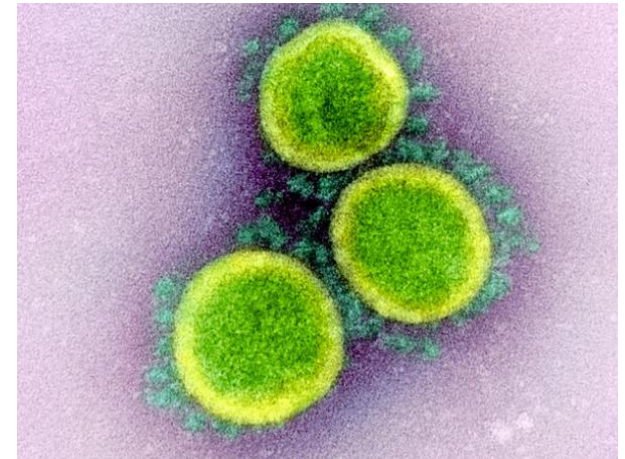
2003 : **SRAS-CoV**
2012 : **MERS-CoV**
2020 : **SARS-CoV-2**

3 coronavirus émergents
associés à des
épidémies mortelles

Le SARS-CoV-2

- **Virus à ARN**

- Protéine de surface (Spike ou S)
- Protéine de membrane (M)
- Protéine d'enveloppe (E)
- Protéine de nucléocapside (N)

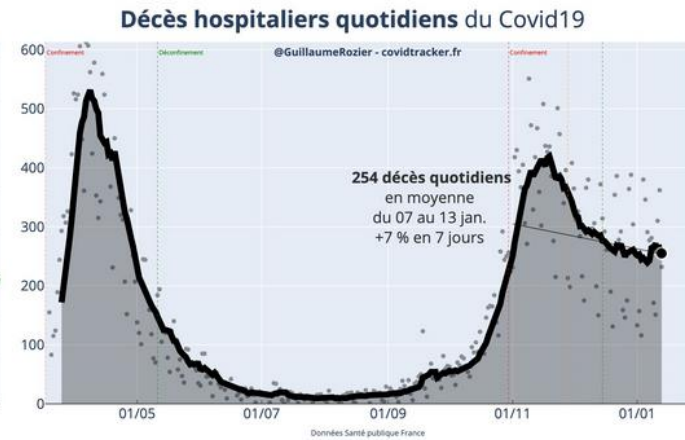
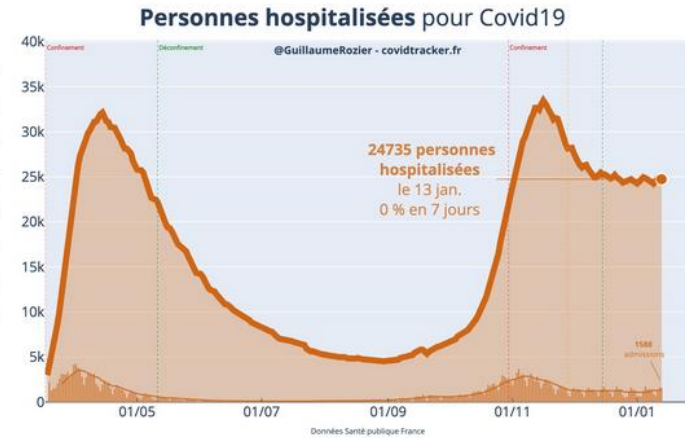
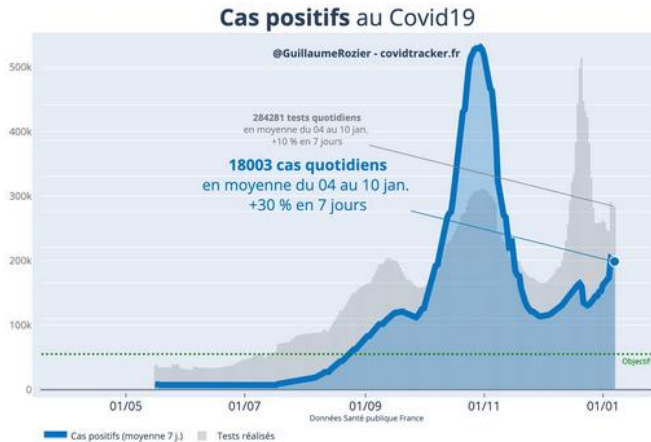


- 79% homologie avec SARS-CoV
- 52% homologie avec MERS-CoV
- 96% homologie avec RaTG13-CoV (coronavirus de chauve-souris)

Le SARS-CoV-2

- Décembre 2019, premiers cas en Chine (Wuhan) :
Cas de pneumonies atypiques graves, détresses respiratoires
Origine : très probable zoonose
- Début Janvier 2020 : premiers cas hors Chine (Thaïlande)
- Fin Janvier 2020 : 18 autres pays que la Chine touchés
- Mars 2020 : Pandémie déclarée par l'OMS
- Décembre 2020 : premiers vaccins ARN

Le SARS-CoV-2



28/11 = réouverture magasins

Le SARS-CoV-2



Les chiffres-clés en France au 18/01/2021 (source : Santé Publique France)

Cas dans le monde = 89 802 096



Décès dans le monde = 1 940 529

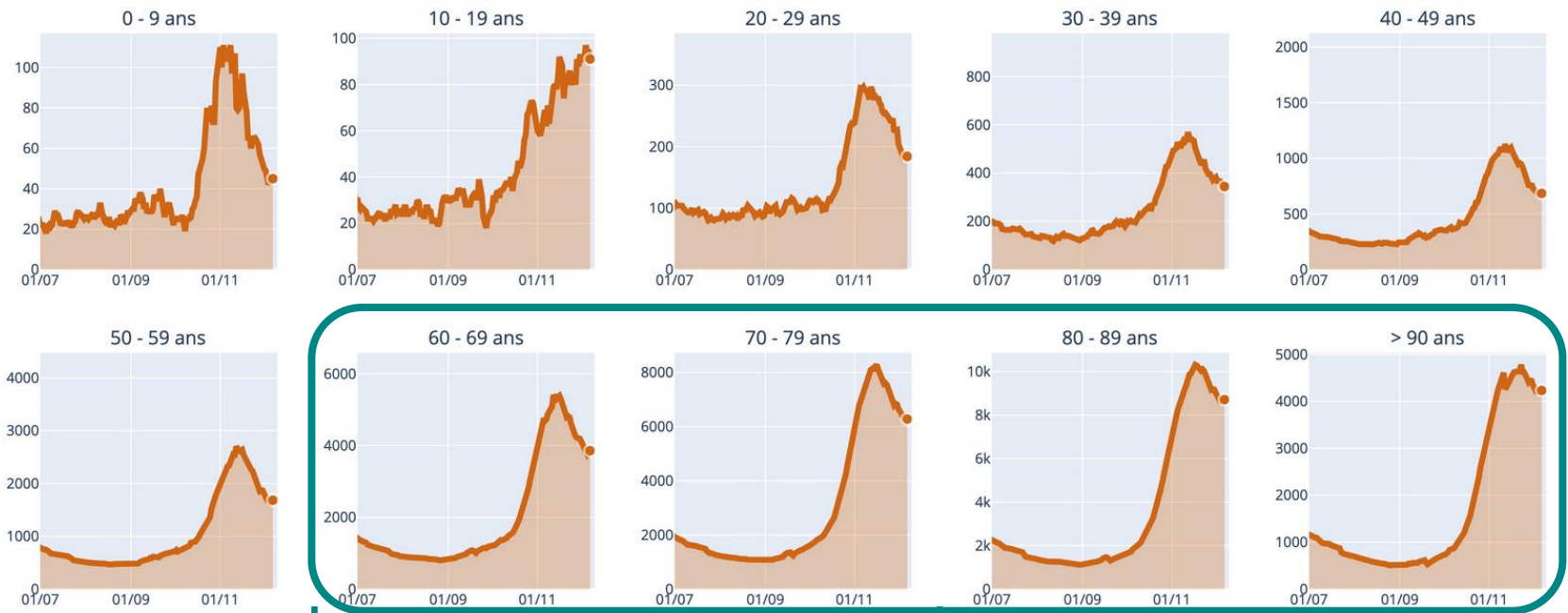


L'INFECTION

Qui est hospitalisé ?

Nombre de personnes hospitalisées pour Covid19

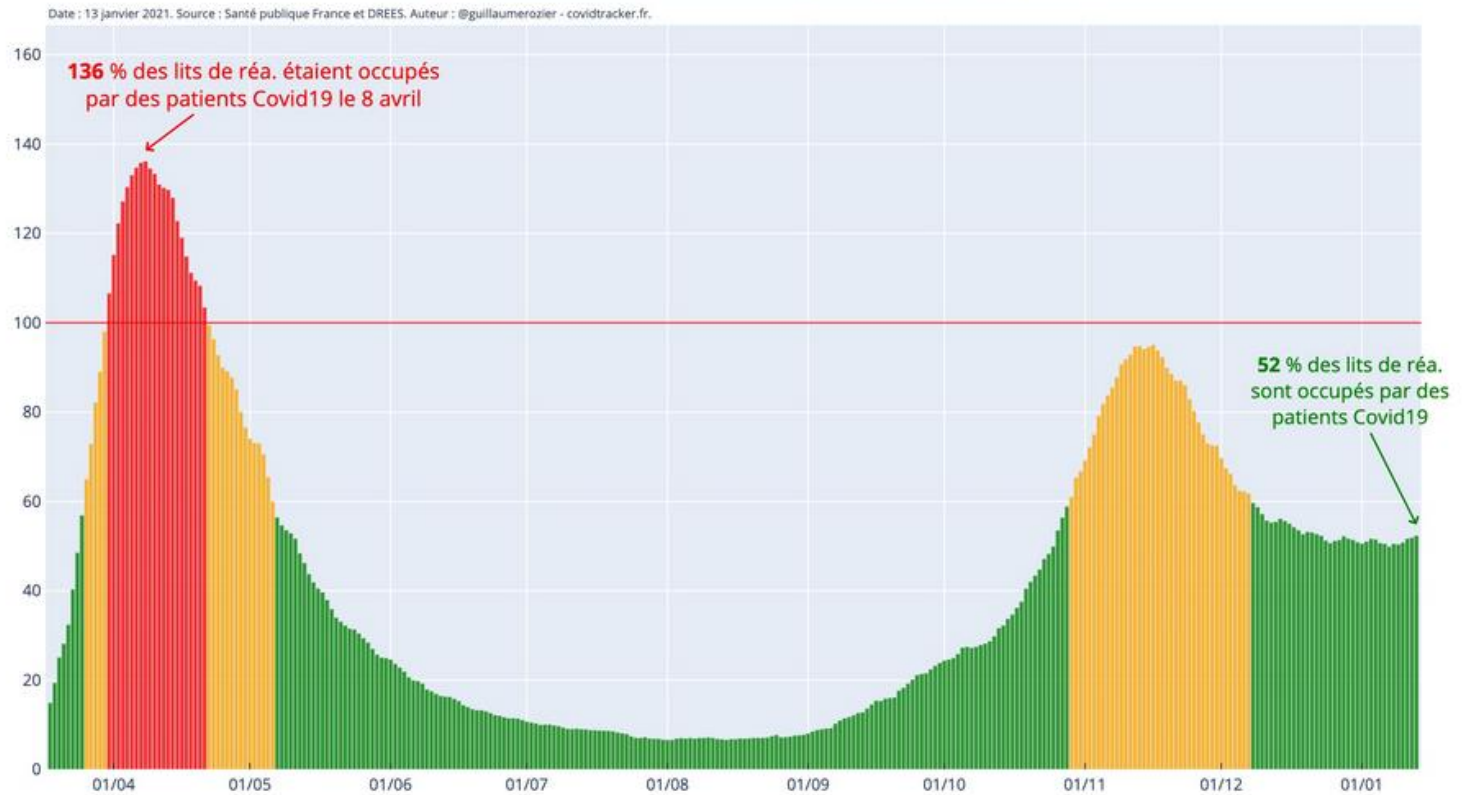
- @guillaumerozier - covidtracker.fr - 07 décembre 2020



hospitalisés en réanimation

Hospitalisation en réanimation

Saturation des services de réanimation par les patients Covid19 par rapport au nombre de lits de réa. en France fin 2018 (DREES)



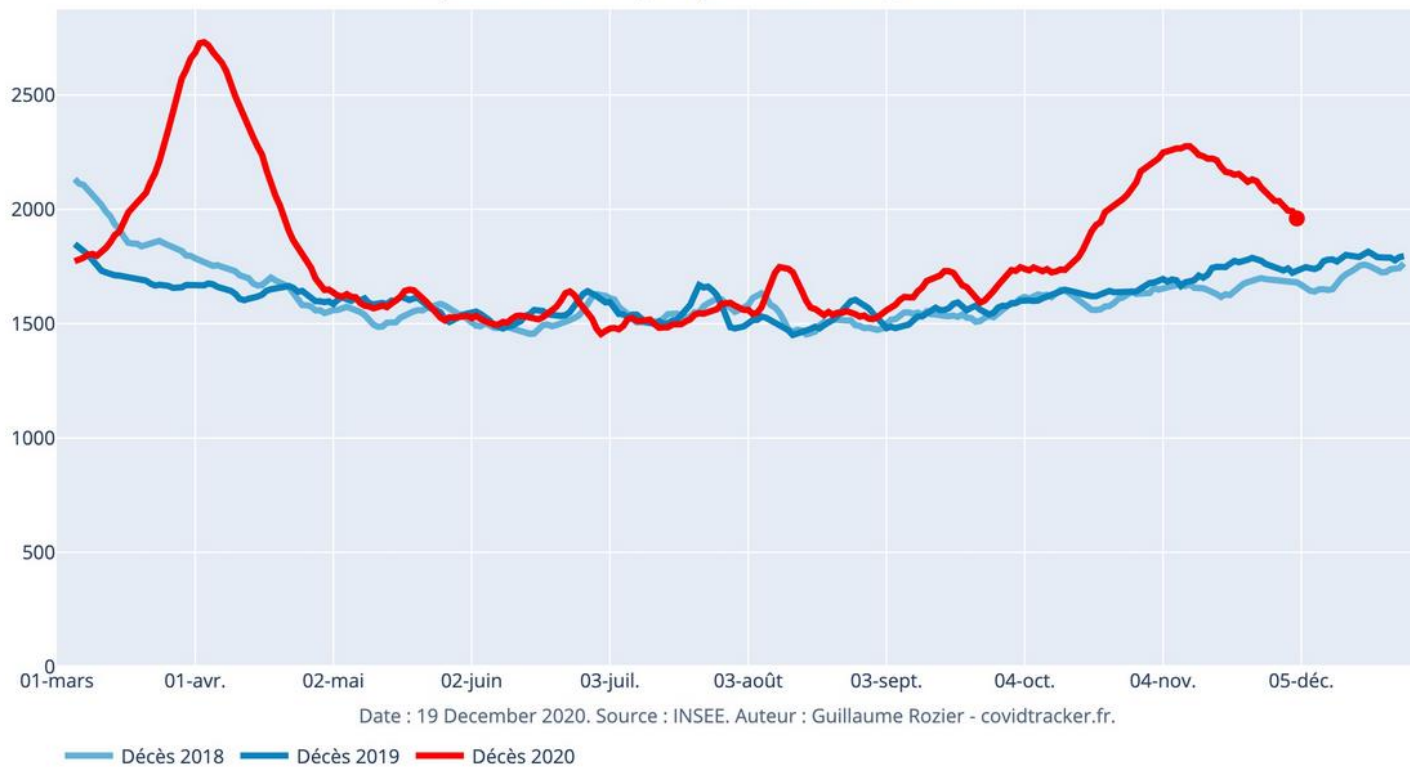
Personnes à risque

- Personnes à risque de COVID-19 grave :
 - Plus de 65 ans
 - Comorbidité
 - Obésité ++
- Les mêmes profils que pour la grippe

Mortalité

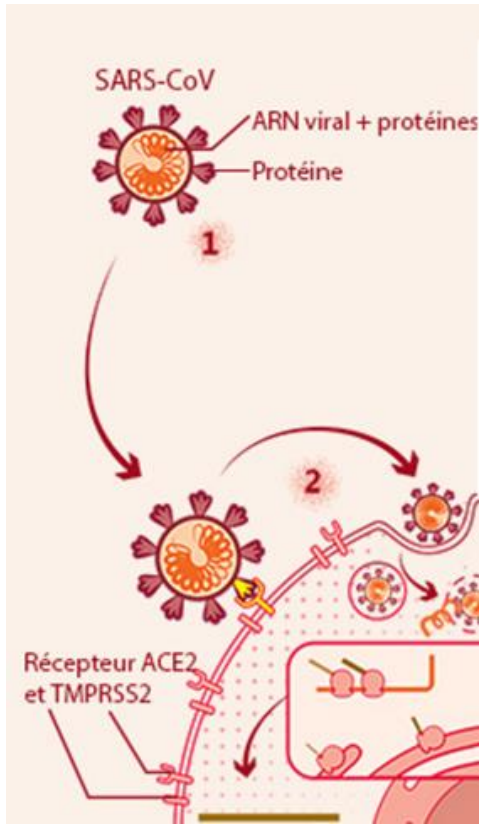
Mortalité en France

Moyenne mobile de 7 jours pour lisser les irrégularités



Décès : plus de 9 patients/10 ont plus de 65 ans
Risque 8% si > 70 ans
Risque 15% si > 80 ans

Physiopathologie



- Protéine SPYKE
- Récepteur ACE2

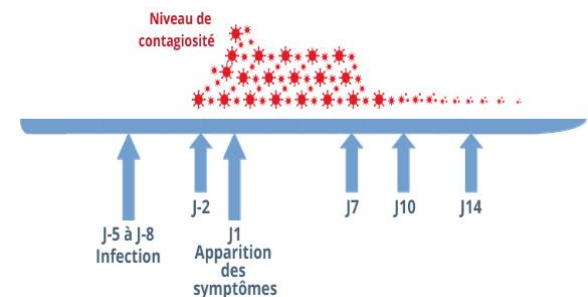
Incubation

- 6 jours en médiane
- Extrêmes : de 2 à 12-14 jours
- Peu de cas déclarés après J10

Contagiosité

- Contagiosité 2-3j avant les symptômes : excrétion virale déjà présente
- Durée de contagion après les premiers symptômes
→ dépend de l'immunité et la gravité
 - Si non ID et forme non grave = 7/14j
 - Si ID et/ou forme grave = plus long, 24j

**Plus les symptômes sont sévères et persistent,
plus la contagiosité est longue**

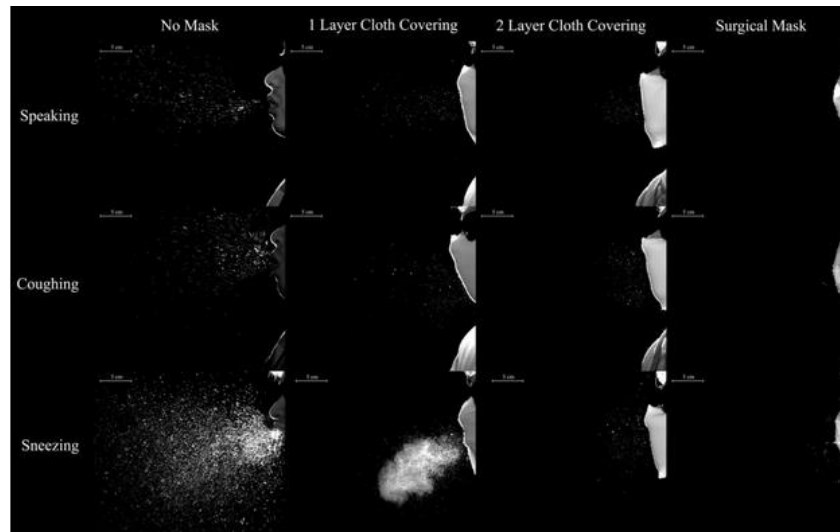




TRANSMISSION

Transmission aérienne

- Par gouttelettes ou aérosols
- Gouttelettes = sécrétions invisibles projetées (discussion, toux, éternuement)
- Gouttelettes visibles = postillons



Transmission par contact direct

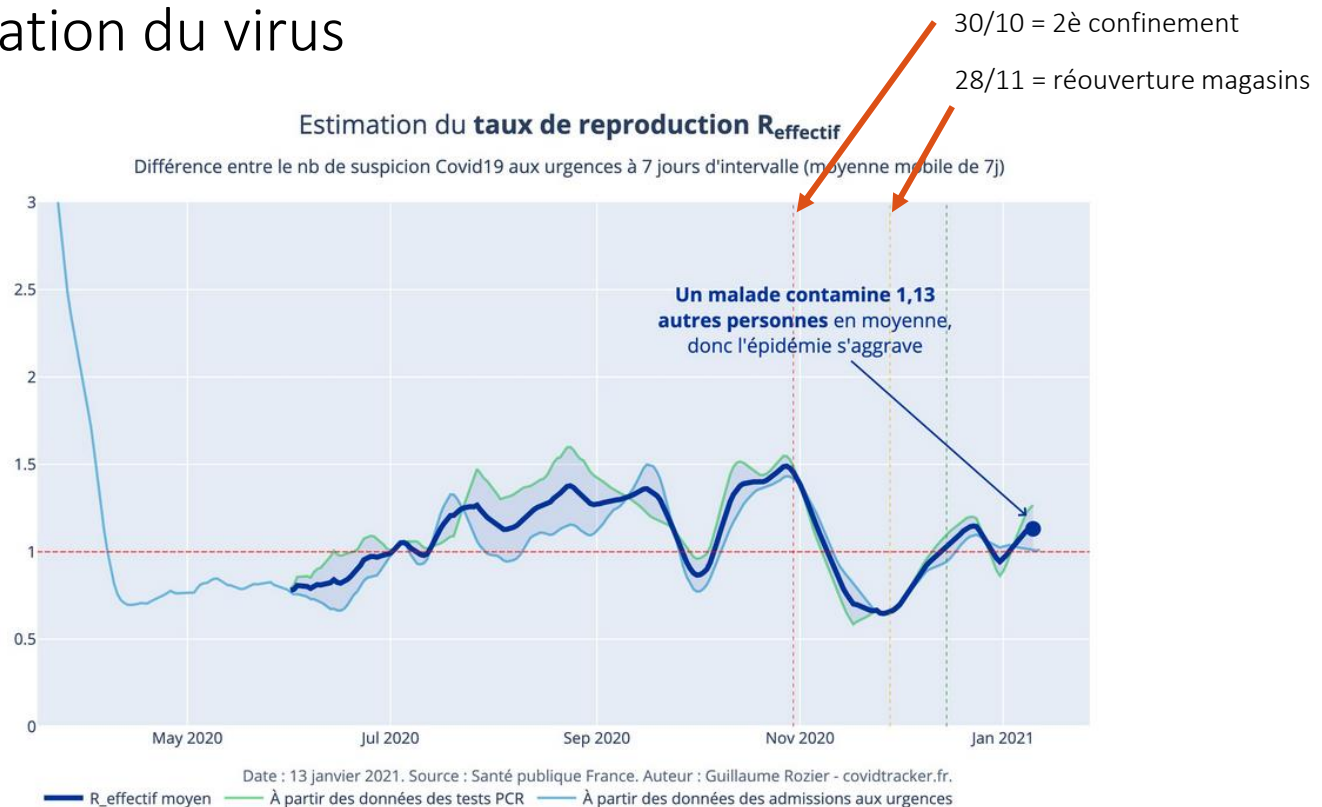
- Avec la personne infectée
- Avec une surface contaminée par un malade
Survie du virus sur une surface = plusieurs heures
Durée variable selon :
 - Type de surface
 - Température : $20\text{ °C} > 30\text{ °C} > 40\text{ °C}$
 - Humidité : diminue la survie du virus
 - Luminosité : diminue la survie du virus
- Moyenne contact main/visage par jour = 3000 !
- Nez, bouche, yeux = portes d'entrée du virus



PRÉVENTION

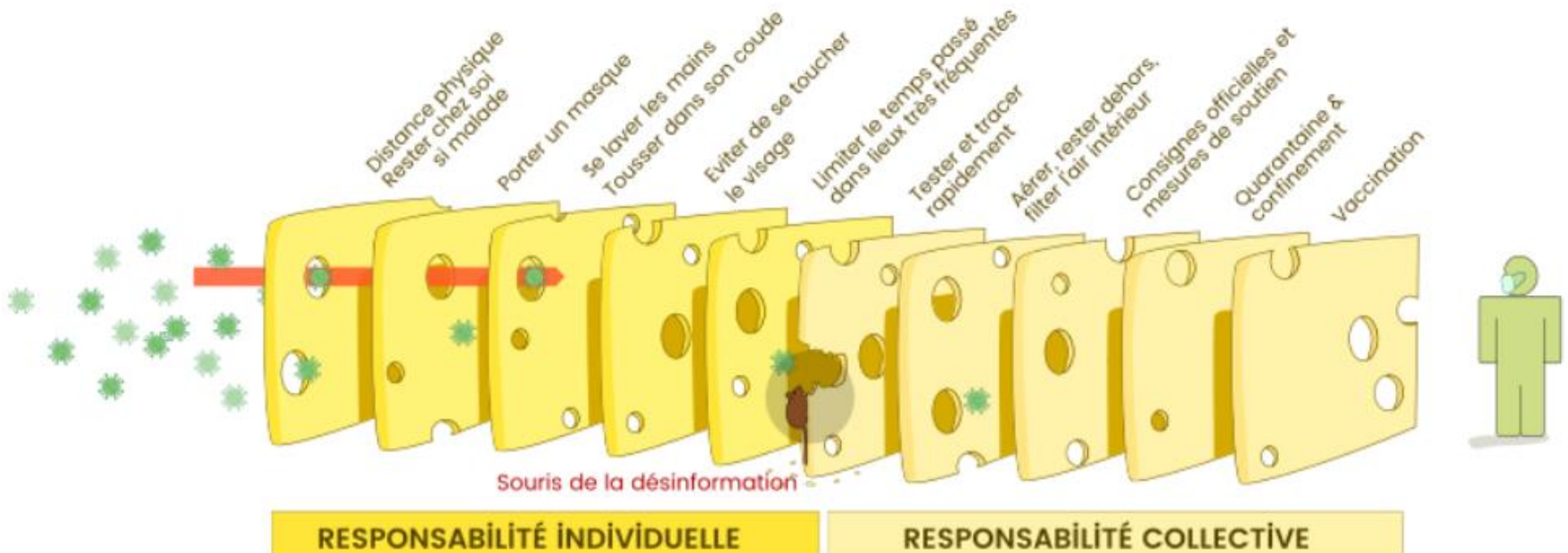
Mesures de prévention

- Les mesure de prévention modifient le R_0
= propagation du virus



Prévention optimale

MODÈLE DE L'EMMENTAL : SE DÉFENDRE FACE À UNE PANDÉMIE VIRALE RESPIRATOIRE ou pourquoi un seul type d'intervention ne suffit pas à arrêter la contagion



Chaque intervention (tranche du fromage) a ses limites (trous).
Conjuguer les interventions réduit les risques.
La désinformation limite l'efficacité globale de tout le dispositif.

© Ian M Mackay
virologydownunder.com
with thanks to jody lanard, katherine ordan & the Uni of Qld



TRAITEMENTS

Phase virale

- HCQ +/- Azithro ?
➔ NON, NON et NON !
- Au moins 7 études randomisées double aveugle vs placebo
 - Curatif : aucun effet sur mortalité, durée symptômes, sévérité
 - Préventif : aucune réduction d'infection COVID-19
- Aucun intérêt en pré-exposition, curatif ou post-exposition
Par contre plus d'EI (notamment cardiaques +/- graves)

Phase virale - études

<p>Skipper Hydroxychloroquine in Non hospitalized Adults With Early COVID-19 https://doi.org/10.7326/M20-4207</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>HCQ 800 mg puis 600 mg 6-8 h plus tard, puis 600 mg/j pendant 14 jours</p>	<p>Patients non hospitalisés avec Covid confirmé par PCR (81% des patients) ou avec des symptômes dans les 4 jours d'une exposition à haut risque à COVID-19 Age médian 40 ans</p>	<p>212 HCQ 211 PCB</p>	<p>Modification de la gravité des symptômes dans les 14 jours après la randomisation sur une EVA à 10 points</p>	<p>Différence de gravité de J0 à J14 entre HCQ et PCB :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absolue -0,27 point [CI 95% -0,61 - 0,07]; P=0,117 - relative 12% <p>A J14 24% des patients sous HCQ et 30% des patients sous PCB étaient toujours symptomatiques (p=0,21)</p>	<p>EI plus fréquents avec HCQ qu'avec PCB (43 % vs 22 %, p<0,001)</p> <p>Pas de réduction cliniquement significative de la gravité des symptômes de COVID sous HCQ</p>
<p>Boulware A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 https://www.neim.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2016638</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>HCQ 800 mg à l'inclusion puis 600 mg 6-8 h après, puis 600 mg/j durant 4 jours placebo : zinc ou vitamine C</p>	<p>Contacts professionnels ou domestiques. Exposition datant de moins de 4 jours.</p> <p>Participants sollicités via réseaux sociaux. Auto-inclusion via internet Age médian 40 ans</p>	<p>414 HCQ 407 PCB</p>	<p>Incidence Covid-19 durant 14 jours chez les personnes asymptomatiques à l'inclusion, avec cas confirmé par PCR ou probable si absence de test ; échelle diagnostique de 4 niveaux de gravité (pas de symptôme, maladie ambulatoire, hospitalisation, USI ou décès)</p>	<p>Incidence COVID HCQ 49/414 11,8% PCB 58/407 14,3% Δ -2,4 points de % ([-7,0 à 2,2]; p = 0,35)</p> <p>EI plus fréquents avec HCQ qu'avec PCB (40,1 % vs 16,8 %), essentiellement digestifs ; pas d'EIG, pas de troubles du rythme</p>	<p>Analyse intermédiaire le 22 avril puis le 6 mai et arrêt de l'étude pour futilité</p>

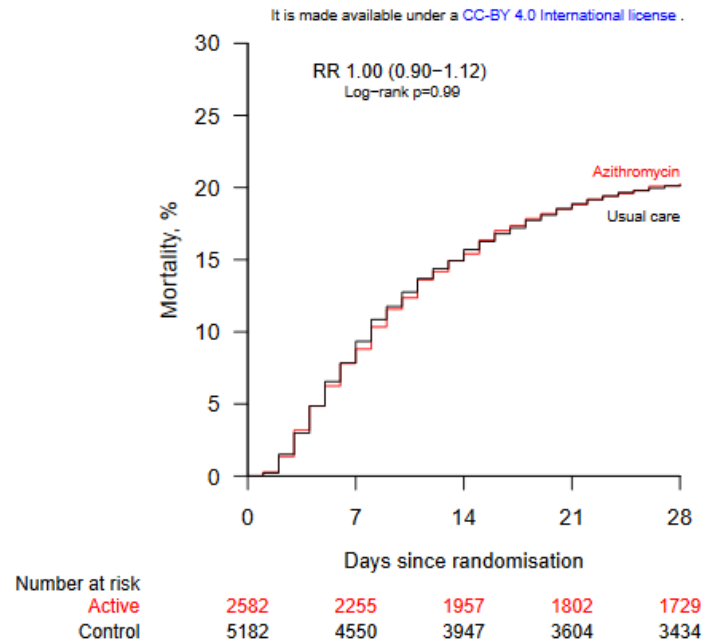
Phase virale - études

<p>Self</p> <p>Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial</p> <p>https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>HCQ 400 mg 2 fois/j à J1 puis 200 mg 2 fois/j de J2 à J5</p>	<p>Patients hospitalisés avec Covid-19 symptomatique non grave confirmé par PCR</p> <p>Durée médiane des symptômes 5 jours avant randomisation</p> <p>6,7% en VM 46,8% sous O₂ en VS 11,5% en VNI ou O₂HD</p> <p>Age médian 57 ans</p>	<p>242 HCQ 237 PCB</p>	<p>Symptomatologie clinique évaluée à J14 de la randomisation sur une échelle ordinale à 7 points</p>	<p>Odds-ratio ajusté de la probabilité d'avoir un score clinique meilleur à J14 sous HCQ vs PCB 1,02 [IC95% 0,73-1,42]</p>	<p>Aucune des analyses sur les 12 critères de jugement secondaires n'a montré de différence significative entre les 2 groupes.</p> <p>Pas de différence sur la mortalité à J28 : HCQ 10,4% (25/241) PCB 10,6% (25/236) (différence absolue -0,2% [IC95% -5,7% - 5,3%]; aOR, 1,07 [95%CI, 0,54 à 2,09])</p> <p>Essai interrompu pour futilité à l'issue de la 4ème analyse intermédiaire (après inclusion de 479 patients sur les 510 prévus)</p>
<p>Rejasingham</p> <p>Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial</p> <p>https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>HCQ 2 fois 400 mg à 6-8 h d'intervalle, puis 400 mg une ou deux fois par semaine pendant 12 semaines</p>	<p>Professionnels de santé présentant un risque élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 dans des hôpitaux des USA et du Manitoba</p> <p>Participants sollicités via réseaux sociaux. Auto-inclusion via internet</p> <p>Age médian 41 ans</p>	<p>494 HCQ 1x/sem 495 HCQ 2x/sem 494 PCB</p>	<p>Durée de survie sans Covid-19 confirmé (PCR+) ou probable (symptomatologie évocatrice et pas d'autre étiologie), l'essai ayant été conduit à un moment où la PCR n'était pas toujours accessible</p>	<p>incidence de Covid-19 HCQ 1x/sem : 0,27 par personne-année HCQ 2x/sem : 0,28 par personne-année PCB : 0,38 par personne-année; soit : - HR 0,72 (95% IC [0,44 à 1,16]; P=0,18) pour HCQ 1x/sem vs PCB - HR 0,74 ([0,46 à 1,19]; P=0,22) pour HCQ 2x/sem vs PCB.</p> <p>Analyse restreinte aux professionnels avec 100 % d'observance : - PCB 8,5 % (28/331) - HCQ 1x/sem 5,7 % (20/351) (HR = 0,66 [0,37 - 1,17]; P = 0,16) - HCQ 2x/sem 5,7 % (18/316) (HR = 0,68, [0,37 - 1,22]; p = 0,19)</p>	<p>Concentrations sanguines médianes d'HCQ dosées chez 180 participants : - HCQ 1x/sem 98 ng/mL (IQR, 82-120) - HCQ 2x/sem 200 ng/mL (IQR, 155-255)</p> <p>Pas différentes entre les participants ayant développé une maladie compatible avec Covid-19 (154 ng/mL [159-258]) et les participants sans Covid-19 (133 ng/mL [92-188]).</p> <p>P=0,08).</p> <p>Pas d'utilisation d'HCQ clandestine dans le groupe placebo, contrôlé sur 10 % des participants aléatoirement.</p> <p>Fréquence des EI - HCQ 1x/sem 31 % - HCQ 2x/sem 36 % - PCB 21 % (p<0,001)</p>

Phase virale

Figure 2: Effect of allocation to azithromycin on 28-day mortality

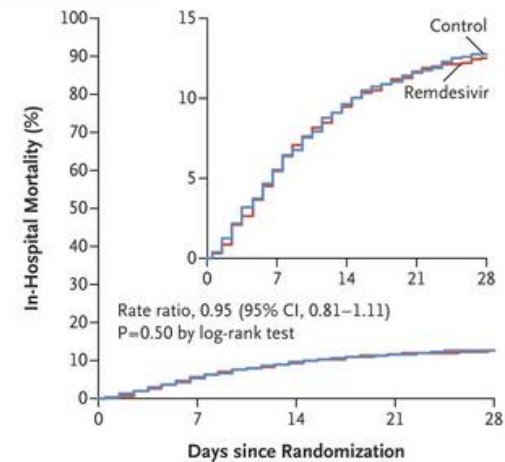
medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20249844>; this version posted December 14, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Phase virale

- **Rémdesivir** : dérivé monophosphate d'un analogue nucléotidique de l'adénine
 - Initialement contre EBOLA
 - Activité antivirale
 - Pas d'effet sur mortalité
 - Diminue uniquement la durée de symptômes

A Remdesivir vs. Its Control



Phase inflammatoire

- **Déxaméthasone** 6mg/j pendant 10j max
 - Si COVID depuis environ 1 semaine
 - O2 dpdt uniquement (effet délétère si pas d'O2)
 - Si pas Déxa = méthylprednisolone 32mg/j = prednisone 40mg/j puis décroissance progressive en 3/4j

Plusieurs études dont RECOVERY et une méta analyse de l'OMS
= réduction mortalité toutes causes à J28

Phase inflammatoire

- **Tocilizumab** : Si échec de Déxaméthasone
 - Entre J7-J12/15
 - En sauvetage, pour éviter IOT
 - Si patient grave = fièvre, inflammatoire, O₂ ≥5l/mn ou augmentation rapide du débit
 - CI = infection bactérienne ou fongique non contrôlée
 - Si pas de diag différentiel (SAM pour l'inflammation, EP, décompensation cardiaque)

Les études montrent une diminution du recours à l'IOT sans sur risque infectieux




Systematic Review

Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis

Imad M. Tleyjeh^{1,2,3,4,*}, Zakariya Kashour⁵, Moussab Damlaj^{6,7,8}, Muhammad Riaz⁹, Haytham Tlayjeh^{7,8,10}, Mustafa Altannir², Youssef Altannir², Mohamad Al-Tannir¹¹, Rana Tleyjeh², Leslie Hassett¹², Tarek Kashour¹³

Phase inflammatoire



 The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

Carlos Salama, M.D., Jian Han, Ph.D., Linda Yau, Ph.D., William G. Reiss, Pharm.D., Benjamin Kramer, M.D., Jeffrey D. Neidhart, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Emma Kaplan-Lewis, M.D., Rachel Baden, M.D., Lavannya Pandit, M.D., Miriam L. Cameron, M.D., Julia Garcia-Diaz, M.D., [et al.](#)

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy Outcomes by Day 28 in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Outcome	Tocilizumab (N=249)	Placebo (N=128)	Hazard Ratio (95% CI)	Weighted Difference (95% CI)	P Value†
Primary outcome: mechanical ventilation or death — % (95% CI)‡	12.0 (8.5 to 16.9)	19.3 (13.3 to 27.4)	0.56 (0.33 to 0.97)	NA	0.04

Traitements

- Pas de traitement antiviral efficace
- Traitements avec efficacité prouvée uniquement sur la phase inflammatoire pour l'instant : patients déjà graves!

Dernier recours pour éviter les formes graves, les hospitalisations, les décès = **les vaccins**

Immunité post-infectieuse

- Séroconversion environ J14

Corrélation entre dépistage ELISA et activité neutralisante

Corrélation positive entre production d'Ac et sévérité de la maladie / âge / sexe masculin

- Durée d'immunité

Serait plus longue avec une infection sévère que pauci ou asymptomatique

6-8 mois selon les études, au moins 3 mois

Cas de réinfection

Oui mais très très peu (une dizaine clairement documentée = virus ≠ sur 2 épisodes)

Plutôt sujets jeunes non ID

➔ quels mécanismes : absence rép. adaptative initiale ? perte de cette réponse?

variants viraux résistants ?

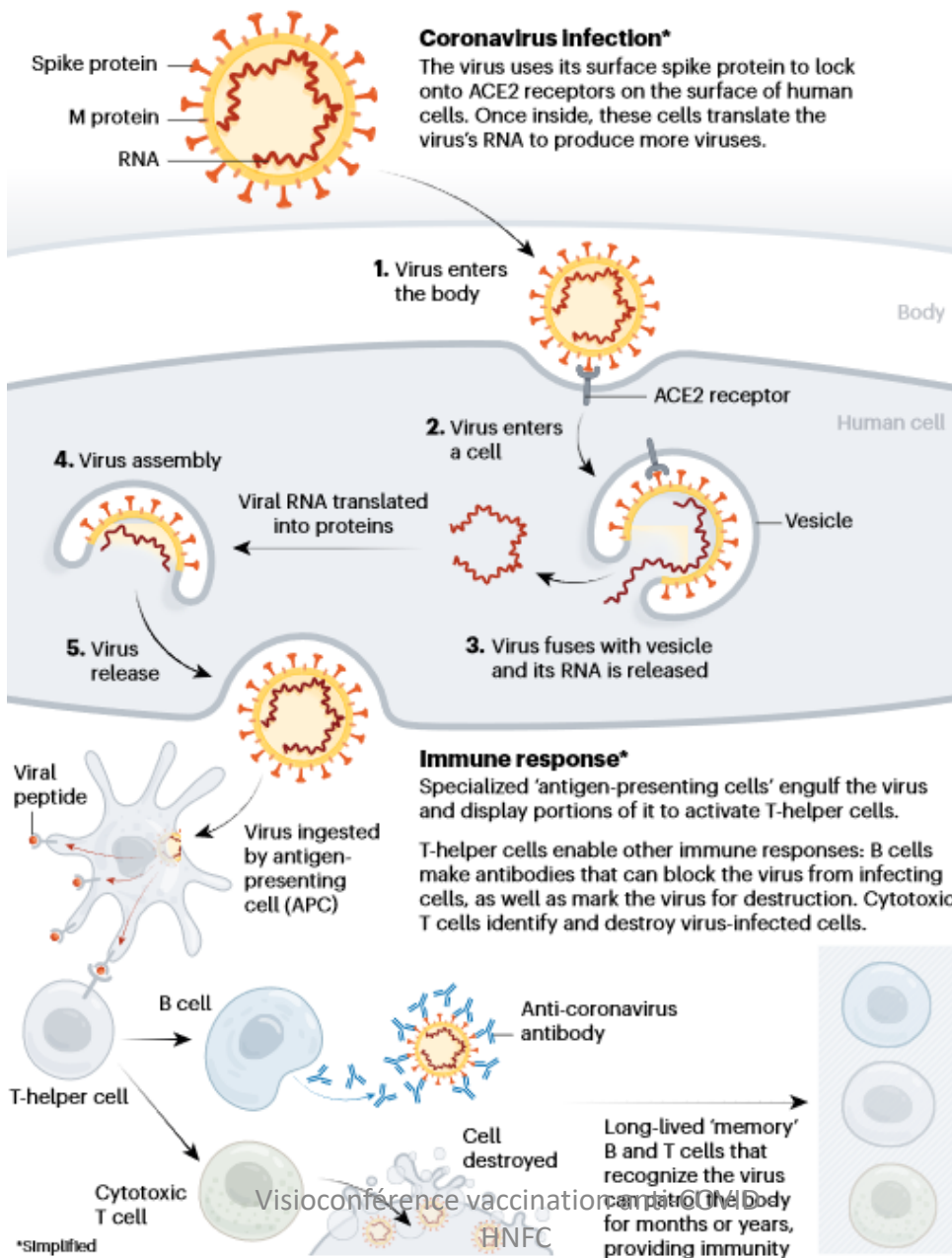
Kim et Gandhi. Re-infection with SARS-CoV-2: what goes around may come back around. CID 2020
HAS, rapport Aspects immuno/viro de l'infection par le SARS-CoV-2. 25/11/20
Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. J. M. Dan *et al.*, *Science*
10.1126/science.abf4063 (2021).



VACCINOLOGIE

VACCINE BASICS: HOW WE DEVELOP IMMUNITY

The body's adaptive immune system can learn to recognize new, invading pathogens, such as the coronavirus SARS-CoV-2.



Types de vaccin

VIRUS VACCINES

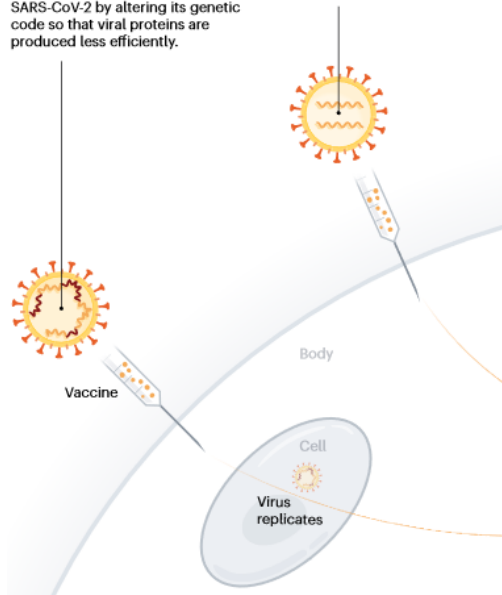
At least seven teams are developing vaccines using the virus itself, in a weakened or inactivated form. Many existing vaccines are made in this way, such as those against measles and polio, but they require extensive safety testing. Sinovac Biotech in Beijing has started to test an inactivated version of SARS-CoV-2 in humans.

Weakened virus

A virus is conventionally weakened for a vaccine by being passed through animal or human cells until it picks up mutations that make it less able to cause disease. Codagenix in Farmingdale, New York, is working with the Serum Institute of India, a vaccine manufacturer in Pune, to weaken SARS-CoV-2 by altering its genetic code so that viral proteins are produced less efficiently.

Inactivated virus

In these vaccines, the virus is rendered uninfected using chemicals, such as formaldehyde, or heat. Making them, however, requires starting with large quantities of infectious virus.



VIRAL-VECTOR VACCINES

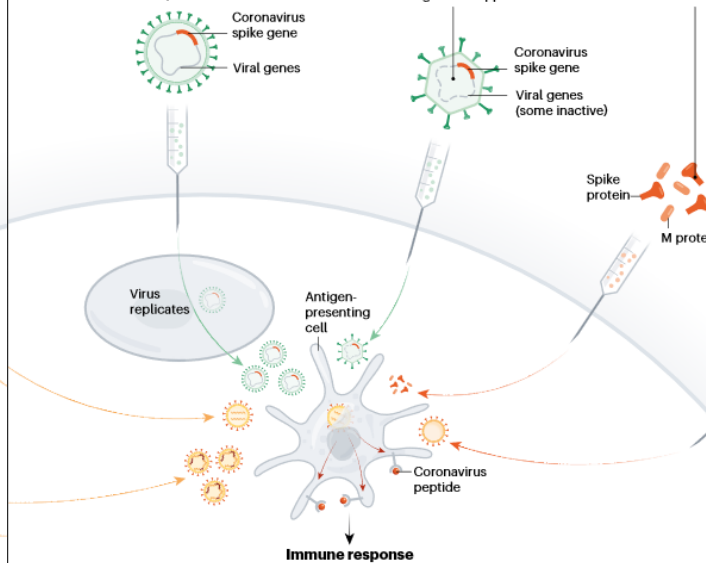
Around 25 groups say they are working on viral-vector vaccines. A virus such as measles or adenovirus is genetically engineered so that it can produce coronavirus proteins in the body. These viruses are weakened so they cannot cause disease. There are two types: those that can still replicate within cells and those that cannot because key genes have been disabled.

Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.



PROTEIN-BASED VACCINES

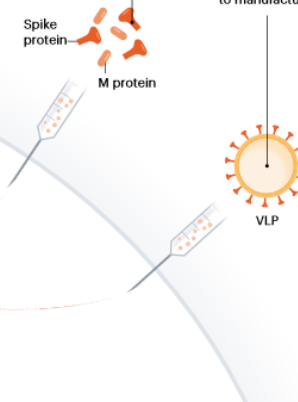
Many researchers want to inject coronavirus proteins directly into the body. Fragments of proteins or protein shells that mimic the coronavirus's outer coat can also be used.

Protein subunits

Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits — most of them are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants — immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine — as well as multiple doses.

Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.

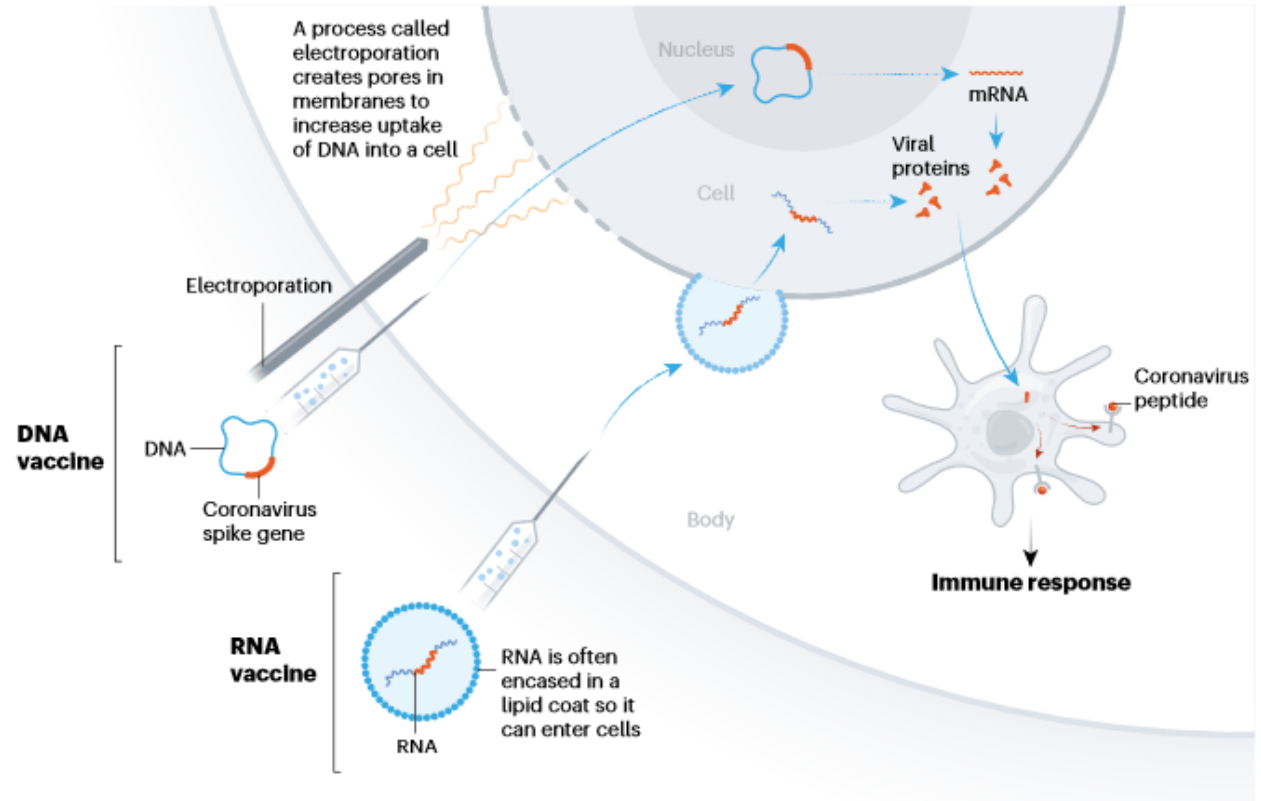


Types de vaccin

NUCLEIC-ACID VACCINES

At least 20 teams are aiming to use genetic instructions (in the form of DNA or RNA) for a coronavirus protein that prompts an immune response. The nucleic acid is inserted into human cells, which then churn out copies of the virus protein; most of these vaccines encode the virus's spike protein.

RNA- and DNA-based vaccines are safe and easy to develop: to produce them involves making genetic material only, not the virus. But they are unproven: no licensed vaccines use this technology.



Vaccins ARN



International Journal of
Molecular Sciences

Review

mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection

Shuqin Xu ^{1,†}, Kunpeng Yang ^{1,†}, Rose Li ² and Lu Zhang ^{1,3,*}

RNA vaccine trials in humans

(not including a large number of cancer vaccines and therapeutic approaches based on mRNA)

Target	Started in	Individuals enrolled ²	Company	Status	Phase	Registration number
CMV	2017	181	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT03382405
hMPV/PIV3	2019	114	Moderna	Recruiting	Phase 1	NCT04144348
Zika	2019	120	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT04064905
Influenza	2017	156	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT03345043
Rabies	2018	53	Curevac	Fully enrolled	Phase 1	NCT03713086
Rabies	2013	101	Curevac	Completed	Phase 1	NCT02241135
Rabies	2014	72	Curevac	Completed	Phase 1	NCT02238756
CMV	2020	452	Moderna	Recruiting	Phase 2	NCT04232280
Chikungunya ¹	2019	39	Moderna	Fully enrolled	Phase 1	NCT03829384

¹Passive immunity based on *in vivo* mAb expression

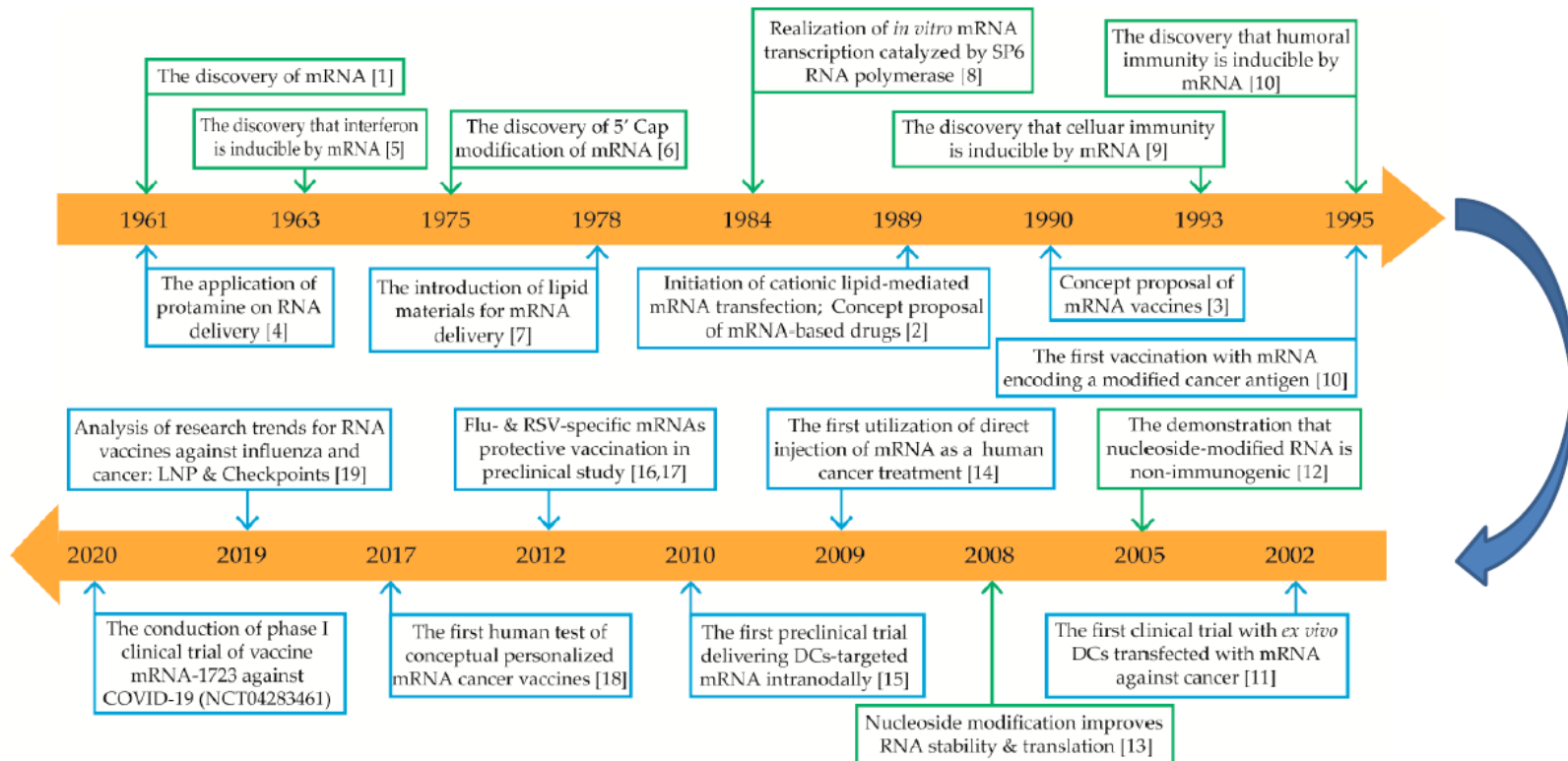
²Includes individuals who received placebo, some trials are still recruiting

Source @florian_krammer

Source : Professor at the Department of Microbiology Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Vaccins ARN

mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospction

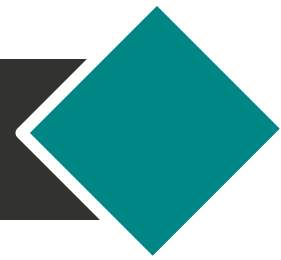


Xu S et al
mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospction
Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6582; doi:10.3390/ijms21186582



VACCINS ANTI-COVID

Moderna & Pfizer-BioNTech



- 2 doses pour chaque (intervalle : 28j ou 21j)
- Eff. vaccinale = 95% (y compris formes graves)
- Données des études : eff. idem selon âge, sexe, ATCD méd
- Différence sur la conservation :
 - Moderna = -20°C (congé. classique)
 - Pfizer = -80°C (congé. spécifique) et 5j au frigo / 6h reconstitué
- Diminution contagiosité ? Pas de données suffisantes pour l'instant
- Durée d'immunité ? Nécessité rappel ? Plus de recul nécessaire

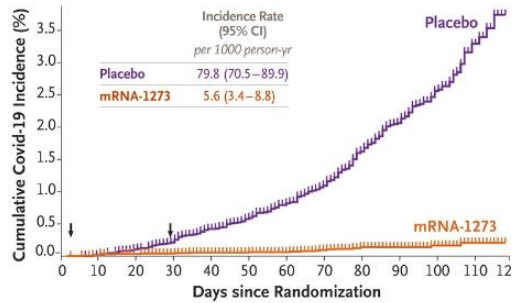
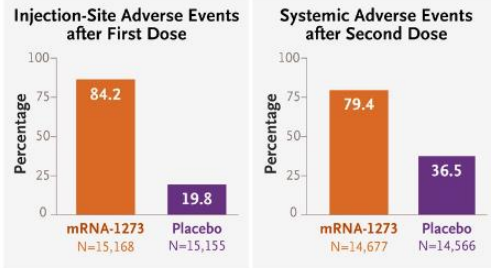
Moderna & Pfizer-BioNTech

Moderna

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Efficacy and Safety of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa203389



	mRNA-1273 Vaccine N=14,550	Placebo N=14,598
Symptomatic Covid-19	11	185
Severe Covid-19	0	30

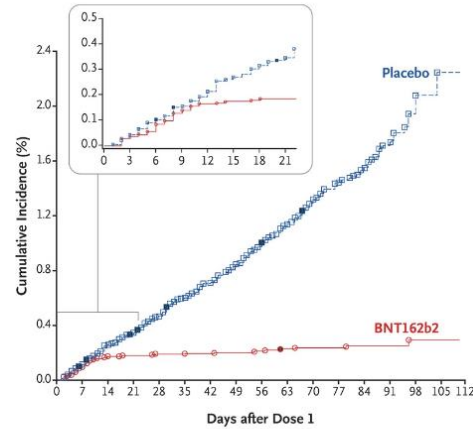
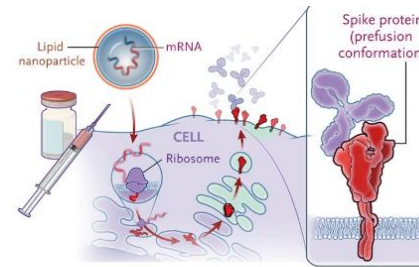
Vaccine efficacy of 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%; P<0.001)

Pfizer

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

F.P. Polack, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577



Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)

Effets indésirables

- **RÉACTOGENICITÉ** = réactions liées à l'immunogénicité

- Réactions locales :

Douleur > 80% / Rougeur et gonflement locale 5-10%

Délai : **dans les 3 jours post-vaccination** / Durée : **2-3j**

MODERNA : plus fréquent après dose 2 et moins fréquent chez les sujets ≥ 65 ans

- Réactions systémiques :

Fatigue : > 50% / Céphalées > 50% / Myalgies/arthralgies : 20-40% / Fièvre 5-15% /

Troubles digestifs : 2-10%

Plus fréquent après 2^e dose

Délai et durée idem réactions locales

Fréquence et sévérité moins importante chez sujets âgés

Effets indésirables

Effets indésirables graves rapportés :

- Aucun décès relié à la vaccination
- **Données essais cliniques** : aucun cas de réaction anaphylactique grave (mais ATCD allergies graves non inclus)
- **Données depuis AMM** : qq cas d'hypersensibilité immédiate en UK et USA (dont certains connus pour ATCD anaphylaxie). En France, 480 000 vaccinés, 6 EIG (4 allergies, 2 tachycardies) tous avec évolution favorable

Recul suffisant ?

➔ la plupart des effets 2 d'un vaccin surviennent 4-6 semaines après la vaccination donc oui, même si la surveillance se poursuit

Situations particulières

- Vaccin et pathologies auto-immunes
 - Pas de contre-indication en l'absence de poussée au moment de la vaccination
 - Idem si ATCD de Guillain-Barré
- Vaccination IM chez patients à risque hémorragique
 - Pas de contre-indication
 - Injection lente, aiguille fine, deltoïde et compression plusieurs minutes

Situations particulières

- Immunodéprimés
 - Données d'efficacité, sécurité et immunogénicité du vaccin limitées chez immunodéprimés, y compris traitement immunosuppresseur
 - Efficacité vaccinale potentiellement plus faible mais peuvent être vaccinés car risque plus élevés de COVID-19 grave
- Grossesse et allaitement
 - Très peu de données
 - Pas de signal chez l'animal
 - Evaluation ++ bénéfiques / risque
 - Vaccination possible si groupe à risque surtout

Contre-indications

- ATCD d'allergies à l'un des composants
- Co-administration avec un autre vaccin
 - Délai de 14 jours entre 2 vaccins
- Pas d'autre vaccin entre les deux doses

Intervalle entre 2 doses

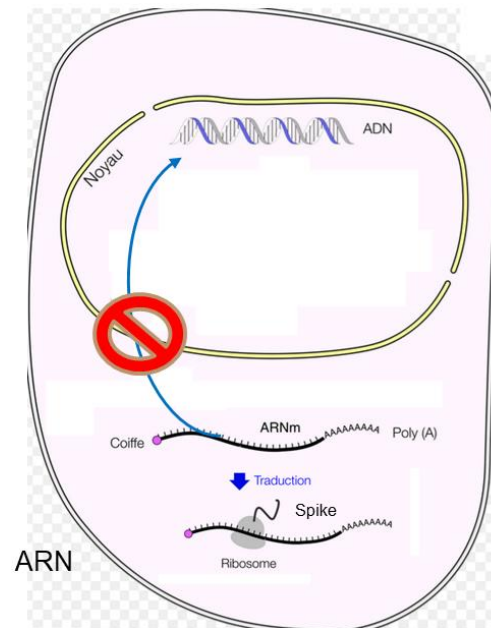


- Élargir l'intervalle entre 2 doses ?
 - ANSM favorable à 42j pour augmenter le nombre de patients primo-vaccinés
 - Académie de médecine plus nuancée :
 - Risque de sélection de mutants résistants si grande partie de la population avec immunité moindre
 - Recommande de suivre l'intervalle prévue par Pfizer = 21j
 - Possible élargissement uniquement si < 50ans et non à risque de COVID grave

Craintes

- Modifications génétiques ?

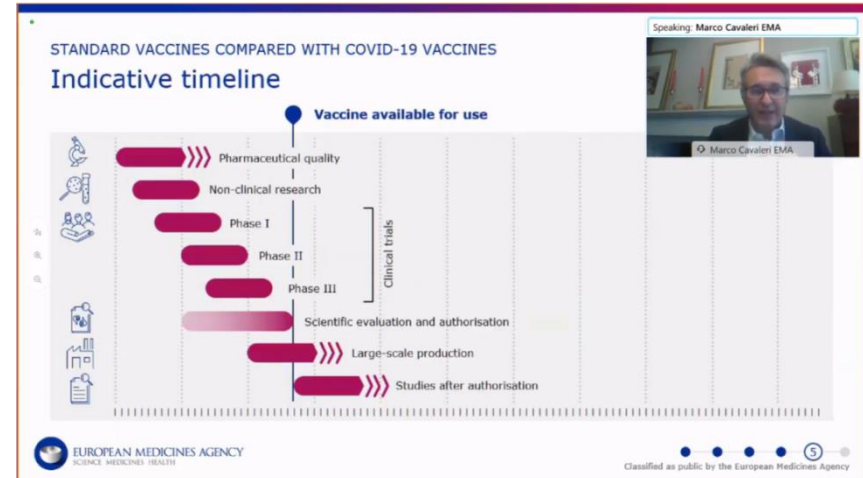
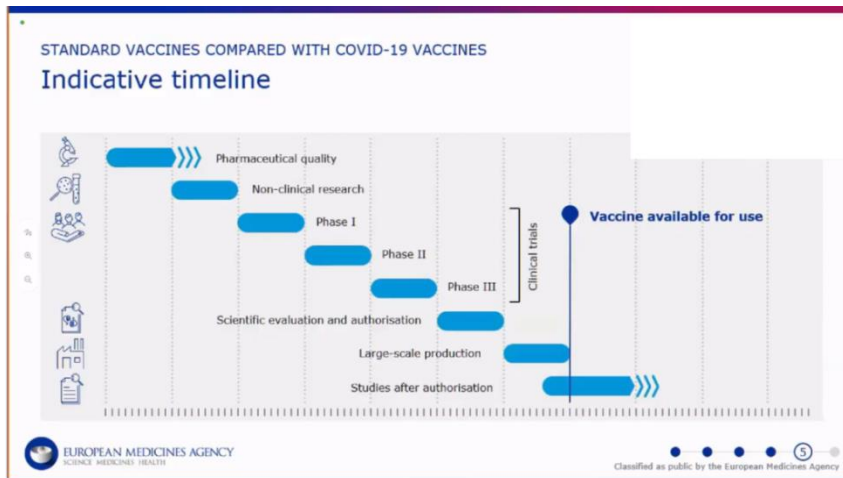
Non l'ARN reste dans le cytoplasme / ½ vie courte, dégradé dans la cellule par mécanismes physiologiques



HAS, rapport Aspects immuno/viro de l'infection par le SARS-CoV-2. 25/11/20

Craintes

- Rapidité de fabrication ? Trop rapide ?
Tous les acteurs habituels mais actions simultanées, coordonnées, mobilisation des ressources et collaboration inédites (enjeux de santé publique mondial majeur et inédit!)



Web conférence organisée le 11/12 par l'Agence européenne du médicament sur les vaccins anti-Covid 19
Marco Cavaleri : Responsable de la stratégie sur les menaces sanitaires et les vaccins (European Medicines Agency)



DES QUESTIONS ?



VACCINATION À L'HNFC

Vaccination à l'HNFC

- En BFC, 9 établissements ont été désignés pour stocker les vaccins provenant du stock d'état dont l'HNFC
- 1^{er} vaccin à disposition : vaccin COMIRNATY de PFIZER-BioNTech
- Stockage dans un congélateur spécifique (-80°C)
- Avec sonde de température et alarme
- Placé dans local sécurisé avec caméra de surveillance et gestion sécurisée des clés

Vaccination à l'HNFC



19/01/2021

Visioconférence vaccination anti-COVID -
HNFC

Conditions de conservation

- Vaccin à ARNm
- Cet ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule
- Le vaccin se conserve :
 - 6 mois entre -90°C et -60°C
 - 5 jours entre $+2$ et $+8^{\circ}\text{C}$
 - 6 heures entre $+2$ et $+30^{\circ}\text{C}$ après dilution dans du chlorure de sodium 0,9%

Conditions de dispensation

- Plusieurs étapes avant dispensation sont réalisées à la PUI (Pharmacie à usage intérieur)
 - **Etape de DECONGELATION**
 - 3H de décongélation entre + 2°C et +8°C
 - **Etape de REETIQUETAGE**
 - Une fois décongelé, « **A UTILISER DANS LES 5 JOURS** »
 - Etiquetage de chaque flacon avec la nouvelle date et heure de péremption
 - **Etape de PREPARATION**
 - Préparation des commandes pour chaque établissement ou centre de vaccination dans des caisses isothermes
 - Conditionnement de chaque flacon sur des supports polystyrène
 - Les flacons ne doivent pas être secoués, ni renversés

Conditions de dispensation

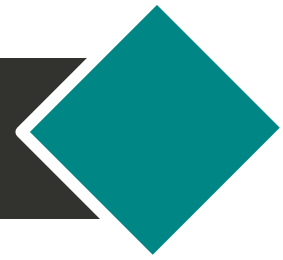


Reconstitution

- **RECONSTITUTION : Vérifier la date de péremption du flacon**
 - Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanc/blanc cassé
 - A reconstituer avec 1,8ml de solution de NaCl 0,9% et retourner 10 fois délicatement le flacon pour homogénéiser
 - Reconstitution à faire avec une seringue de 2ml + aiguille hypodermique de diamètre 8/10mm (21G) préconisé par le fabricant
 - La seringue et l'aiguille servent à la fois à injecter le volume de 1,8ml de NaCl et à retirer, une fois le mélange fait, les 1,8ml d'air pour rétablir l'équilibre des pressions dans le flacon
 - **STABILITE une fois reconstitué = 6 Heures entre +2 et +30°C**
Etiqueter le flacon avec la date et l'heure de dilution
Etiquette a apposer en drapeau sur le flacon

• ADMINISTRATION DU VACCIN

- Le flacon reconstitué permet de faire **6 injections de 0,3ml** (décision EMA du 8/01/2021)
- Utiliser une seringue à tuberculine de 1ml pour prélever et injecter le vaccin
- L'aiguille hypodermique à utiliser est la même pour le prélèvement et l'injection de la dose
- L'ajustement doit être effectué au sein du flacon
 - Eviter toute perte du produit
 - Eviter toute manipulation supplémentaire de l'embout de la seringue
 - **Ne pas tapoter sur la seringue**
- Administration du vaccin doit se faire en IM au niveau du muscle deltoïde
 - Injection à 90° sans pincer la peau
 - Si utilisation d'une aiguille de 16mm, enfoncer l'aiguille à la garde



- **ADMINISTRATION DU VACCIN**
 - Si les 6 seringues sont préparées à l'avance :
 - **Etiqueter chaque seringue avec :**
 - Nom du vaccin
 - N° de lot
 - Date et heure limite d'utilisation (h+6 après la reconstitution)
 - À apposer en drapeau sur la seringue

Administration

- **APRES ADMINISTRATION**
 - Surveiller le patient pendant 15 minutes
 - Renseigner la plateforme « Vaccin COVID »
 - Nom du vaccin
 - N° de lot
 - Jour et heure de l'administration

Vidéo du protocole



<https://youtu.be/olm1-iqgi5k>

- Protocole de vaccination anti-COVID, pour le vaccin Pfizer-BioNTech, validé par les équipes de l'Hôpital Nord Franche-Comté à Trévenans.
- Ce film a été réalisé avec les dispositifs médicaux disponibles au moment du tournage



DES QUESTIONS ?

Merci de votre attention

