



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Particularités de la recherche en vaccinologie exemple du COVID-19

Odile Launay

*Séminaire DES-C
6 octobre 2021*

Liens d'intérêt

- Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Advisory Boards/DSMB : spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur

Le vaccin: un médicament particulier

Le vaccin est un **médicament particulier** par 4 aspects principaux :

1. son mécanisme d' action
2. son processus de fabrication
3. ses indications d' utilisation
4. l' impact de son utilisation

Ces spécificités vont influencer sur les essais à mettre en place

Les particularités du vaccin (1)

1. Mécanisme d'action

Différent d'un médicament classique :

une administration induit un effet prolongé sur le système immunitaire

2. Processus de fabrication

- médicament biologique: procédés de haute technologie, de production complexe, savoir-faire « artisanal », réglementation exigeante

- tout changement même minime dans le procédé de fabrication, changement de fournisseur d'excipient, changement d'adjuvant peut provoquer des modifications du produit final, de sa stabilité voir de son efficacité

Les particularités du vaccin (2)

- Médicaments biologiques +++
- Principales classes de vaccin :
 1. Vaccins vivants atténués:
 - BCG, (polio oral), rougeole-oreillons –rubéole, rotavirus, VZV, zona
 2. Vaccins inertes:
 - Inactivés germe entier ou fractionné: coqueluche germe entier, polio injectable, influenza, hépatite A, rage
 - Vaccins sous unitaires: anatoxines (tétanos, diphtérie), polysaccharides +/- conjugués
 - Protéines recombinantes; HBV, HPV, Meningo B, zona sous unitaire
 3. Vaccins “géniques”
 - Vaccins vectorisés : vecteurs viraux ou bactériens, vaccins chimeriques (Dengue)
 - Vaccins ARNm

Les particularités du vaccin (3)

3. Indications d' utilisation

le plus souvent administré **en prévention** chez des sujets sains

indications d' AMM et recommandations officielles par les autorités de santé

4. Impact de son utilisation

- protection **individuelle et collective**
- **modifie l' épidémiologie** de la maladie

Les 4 grandes étapes

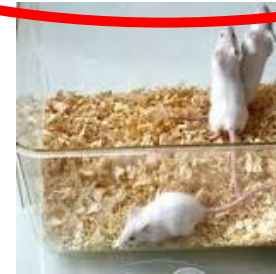
Plusieurs millions d'€
> 10 ans

Recherche -
Preuve de concept

Développement
Pharmaceutique

Développement
préclinique

Développement
clinique



Développement clinique d' un nouveau vaccin

- **Objectifs**

constituer la documentation clinique concernant:

- la tolérance,

- l' efficacité

- et les conditions d' administration d' un candidat-vaccin

en vue d' un enregistrement

- **Repose sur la réalisation d' études cliniques réalisées selon un plan séquentiel**

Spécificités de la conduite des essais cliniques vaccinaux (1)

- Des sites capables de recruter la population cible (sujets sains)
 - Nourrissons, jeunes enfants
 - Enfants d'âge scolaire
 - Adolescents
 - Jeunes adultes
 - Seniors bien portants
 - Voyageurs
- Schémas de vaccination variés en fonction des pays
- Diversité des vaccins disponibles (monovalents, vaccins combinés)
- Problématique des adjuvants (autorisation)
- Réglementation sur les OGMs

Spécificités de la conduite des essais cliniques vaccinaux (2)

- Organisation des sites: recrutement des patients et retention dans l'essai
 - Nombre élevé de sujets sur une courte période de temps
 - Parfois saisonnalité (grippe, VRS..) de l'indication réduisant la période de recrutement
 - Peu de visites par sujet
 - CRFs courts
 - Carnet d'autosurveillance
 - Appels téléphonique comme rappels
 - Problème du suivi des patients/ retention

Spécificités de la conduite des essais cliniques vaccinaux (3)

➤ **Chaîne du froid**

- Equipement de stockage dédié pour les vaccins (comportant la possibilité de mise en quarantaine)
- Thermomètres et sondes d'enregistrement
- Monitoring 7j/7 24h/24
- Réception des vaccins

➤ **Administration des vaccins sur site**

- Double aveugle, observateur en aveugle
- Investigateur pour la vaccination, investigateur pour le suivi
- Mesures spécifiques OGMs

➤ **Monitoring du site**

- ARC en ouverts et en aveugle

Les différentes phases cliniques de développement vaccinal

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Tolérance Immunogénicité	Immunogénicité Tolérance +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1ere administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Etudes Post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 100 000

Surveillance post-AMM des vaccins

Quels objectifs?

1. Evaluer **innocuité** à long terme sur un nombre important d'individus vaccinés
2. **Evaluer l'efficacité vaccinale en vie réelle et dans les populations particulières**
2. Surveiller l'**impact épidémiologique**
 - incidence et/ou mortalité
 - réceptivité de la population à la maladie

Evaluer l'innocuité des vaccins (1)

Inconvénients liés à la méthodologie des essais cliniques :

- nombre limité de sujets, critères d'inclusion stricts :
 - population générale?
 - effets indésirables rares?
 - interactions?
- études limitées dans le temps : risque à long terme?

Nécessité de surveillance post-AMM des effets indésirables

évaluation du rapport bénéfice/risque

Evaluer l'innocuité des vaccins (2)

Systemes de surveillance et d'information: recueil des données de pharmacovigilance

- **En France:** comme pour tout médicament, déclaration obligatoire de tous les EI et événements inattendus après vaccination en pharmacovigilance

Depuis juin 2011: déclaration par les patients également

- Aux USA: système de surveillance spécifique de relevé des EI des vaccins organisé par le CDC et la FDA (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System)
professionnels de santé et les sujets vaccinés

Impact épidémiologique de la vaccination

- Mesure de l'impact à long terme de la protection conférée par un vaccin
 - incidence et mortalité de la maladie à prévention vaccinale dans la population générale
 - réceptivité de la population aux agents infectieux
- Permet de vérifier l'adéquation de la sélection des souches du vaccin avec les souches circulantes

Politique vaccinale: évaluation de la balance benefice/risque

PHARMACOVIGILANCE



EPIDEMIOLOGIE



Commission Technique
des Vaccinations



Haute Autorité de Santé

Les vaccins Covid 19

Un délai de développement exceptionnellement court, à la « vitesse de l'éclair »!

Situation inédite:

- 6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3,
- 10 mois ½ pour les premiers résultats d'efficacité clinique
- < 1 an pour le début de la vaccination (AMM conditionnelle)

Rendue possible par :

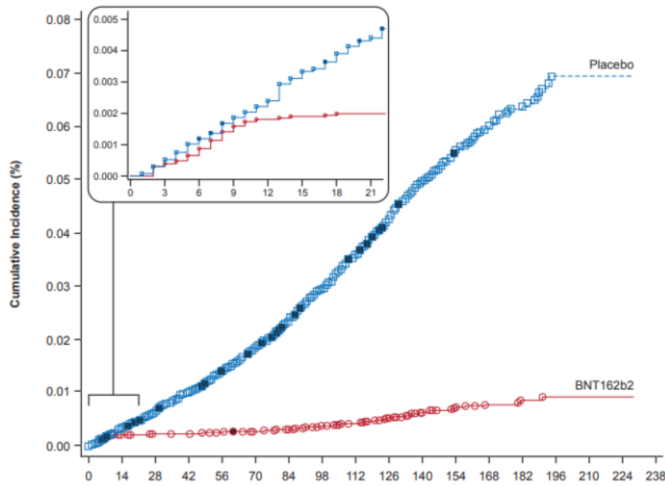
- les progrès scientifiques en immunologie et virologie: séquençage du coronavirus dès janvier
- technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins (plateformes vaccinales) en préparation d'une maladie infectieuse émergente et adaptées aux vaccins Covid-19
- protéine S identifiée antigène de choix lors des épidémies de SARS et MERS
- exceptionnels financements
- participants aux essais cliniques
- anticipation pour la production



Coalition for Epidemic
Preparedness Innovation

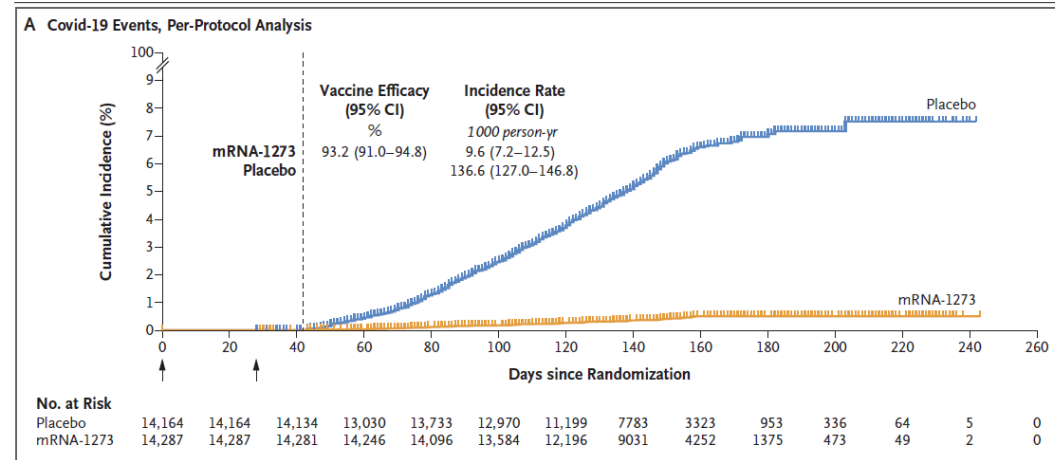


Vaccins COVID-19 de 'première génération': données des essais de phase 3 (vaccins ARNm) à 6 mois



Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group				VE (95% CI)
	BNT162b2 (N=23,040)		Placebo (N=23,037)		
	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time (no. at risk)	
First COVID-19 occurrence after dose 1	131	8.412 (22.505)	1034	8.124 (22.434)	87.8 (85.3, 89.9)
After dose 1 to before dose 2	46	1.339 (22.505)	110	1.331 (22.434)	58.4 (40.8, 71.2)
After dose 1 to <11 days after dose 1	41	0.677 (22.505)	50	0.675 (22.434)	18.2 (-26.1, 47.3)
≥11 Days after dose 1 to before dose 2	5	0.662 (22.399)	60	0.656 (22.369)	91.7 (79.6, 97.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	3	0.424 (22.163)	35	0.422 (22.057)	91.5 (72.9, 98.3)
≥7 Days after dose 2	82	6.649 (22.132)	889	6.371 (22.001)	91.2 (88.9, 93.0)
≥7 Days after dose 2 to <2 months after dose 2	12	2.923 (22.132)	312	2.884 (22.001)	96.2 (93.3, 98.1)
≥2 Months after dose 2 to <4 months after dose 2	46	2.696 (20.814)	449	2.593 (20.344)	90.1 (86.6, 92.9)
≥4 Months after dose 2	24	1.030 (12.670)	128	0.895 (11.802)	83.7 (74.7, 89.9)

Thomas SJ et al. NEJM 2021



Onset of Covid-19	Placebo (N=14,164)		mRNA-1273 (N=14,287)		Vaccine Efficacy (95% CI) percent
	number of cases	incidence rate per 1000 person-yr	number of cases	incidence rate per 1000 person-yr	
After randomization	769	56	141.2	9.8	93.1 (90.9-94.8)
≥14 Days after first injection	769	56	141.2	9.8	93.1 (90.9-94.8)
After second injection	768	56	141.0	9.8	93.1 (90.9-94.8)
≥14 Days after second injection	744	55	136.7	9.6	93.0 (90.8-94.8)
After first injection	769	56	141.2	9.8	93.1 (90.9-94.8)
After first injection up to second injection	1	0	0.9	0	100.0
After first injection to <14 days after first injection	0	0	0	0	—
≥14 Days after first injection up to second injection	1	0	1.7	0	100.0
Second injection to <14 days after second injection	24	1	44.2	1.8	95.9 (74.7-99.9)
≥14 Days after second injection	744	55	197.4	13.6	93.1 (90.9-94.9)
≥14 Days after second injection to <2 mo after second injection	227	19	141.5	11.6	91.8 (86.9-95.1)
≥2 Mo after second injection to <4 mo after second injection	434	28	247.3	14.8	94.0 (91.2-96.1)
≥4 Mo after second injection	83	8	202.4	15.4	92.4 (84.3-96.8)

Figure 5. Incidence of Covid-19 According to Time Periods in the Per-Protocol Population.

El Sahly et al. NEJM 2021

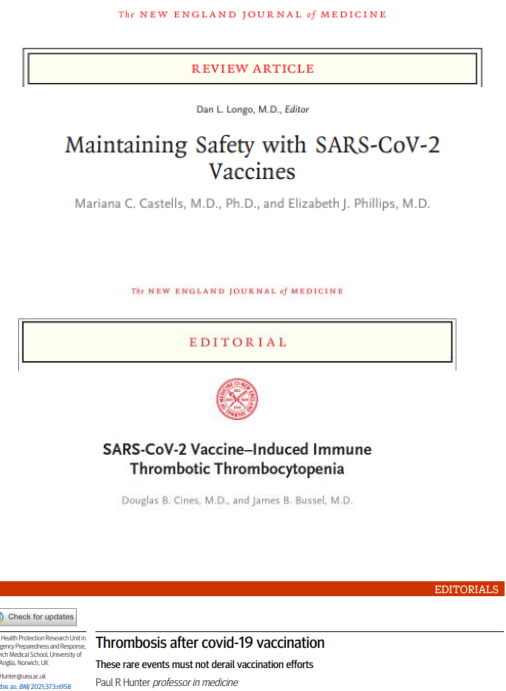
Questions de recherche en post AMM

- Sécurité ++ selon les vaccins et en fonction de l'âge
- Efficacité vaccinale sur les formes sévères
- Efficacité sur la transmission
- Persistance de l'efficacité : nécessité de rappel
- Comparaison des vaccins
- Populations particulières : femmes enceintes, sujets âgés, immunodéprimés...EV et sécurité
- Impact des variants sur l'EV
- Co administration avec d'autres vaccins(grippe)₂₀

Sécurité des vaccins COVID19

- Local and general reactogenicity
- Rare cases of **anaphylaxis** (<1/100 000), mRNA vaccines
- Mainly in people with a history of severe allergy

- Thrombosis after COVID-19 vaccination:
 - Rare events
 - Observed after vaccination with adenovirus vectored vaccines
 - Clinical picture is similar to heparin induced thrombocytopenia
 - “vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia”



Tolérance du vaccin ARNm PfizerBNT

- Comparaison des événements survenus après vaccination (n= 884,828) ou après infection (n= 173,106) par rapport à des personnes contrôles
- Sujets de 16 ans et plus (53% et 62% respectivement âgés de 16 à 39 ans)
- Vaccination: risque accru pour :
 - myocardites (x 3,24)
 - lymphadénopathie (x2,43)
 - appendicite (x1,4)
 - zona (x1,43)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

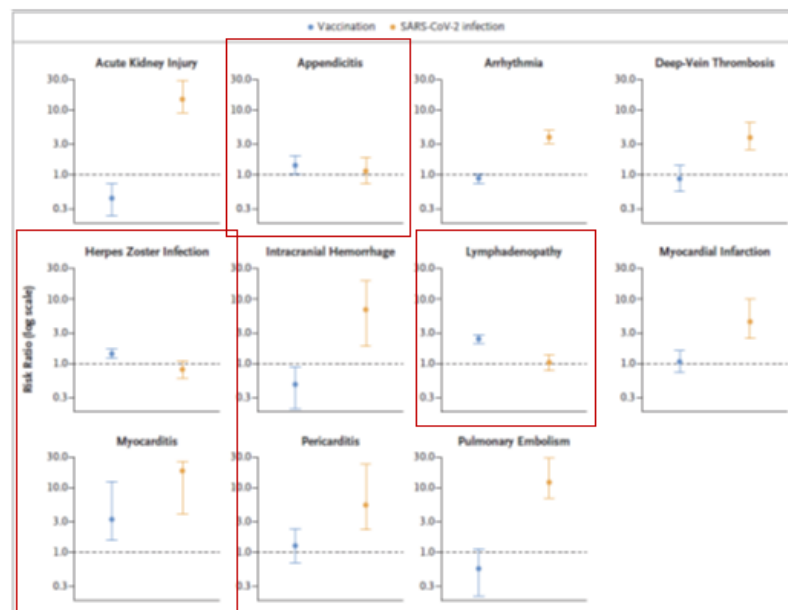
ORIGINAL ARTICLE

Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

Noam Barda, M.D., Noa Dagan, M.D., Yatir Ben-Shlomo, B.Sc.,

This article was published on August 25 2021, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2110475



Tolérance du vaccin ARNm PfizerBNT

- Comparaison des événements survenus après vaccination (n= 884,828) ou après infection (n= 173,106) par rapport à des personnes contrôles
- Sujets de 16 ans et plus (53% et 62% respectivement âgés de 16 à 39 ans)
- *Vaccination: risque accru pour :*
 - myocardites (x 3,24)
 - lymphadénopathie (x2,43)
 - appendicite (x1,4)
 - zona (x1,43)
- Infection : risque accru myocardites, arythmie, thrombose veineuse profonde, EP, IDM, hémorragie méningée, thrombopénie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

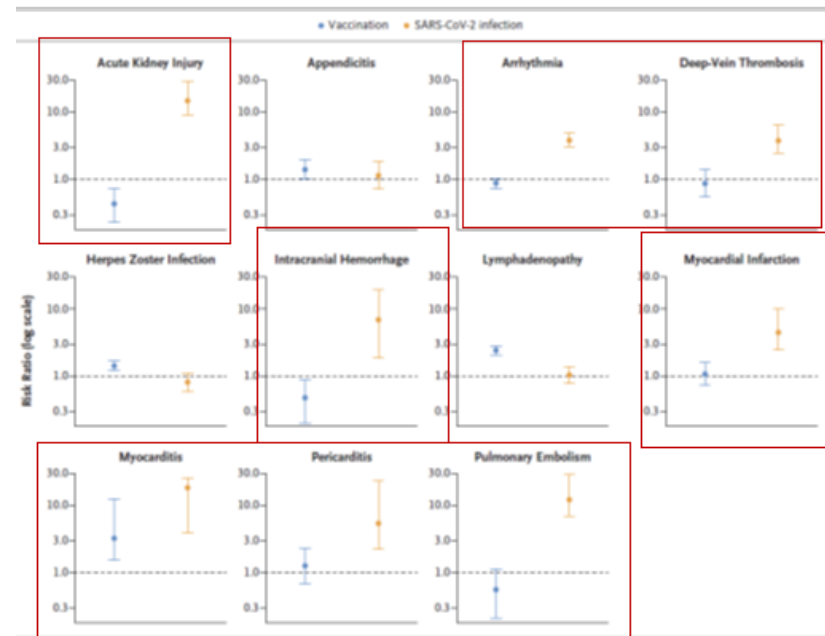
ORIGINAL ARTICLE

Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

Noam Barda, M.D., Noa Dagan, M.D., Yatir Ben-Shlomo, B.Sc.,

This article was published on August 25 2021, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa21110475



Myocardites post vaccinales chez les 12-17 ans

August 30th, 2021

SARS-CoV-2 mRNA Vaccination-Associated Myocarditis in Children Ages 12-17: A Stratified National Database Analysis

Authors: Tracy Beth Hoeg MD, PhD¹; Allison Krug, MPH²; Josh Stevenson³; John Mandrola, MD⁴

- ▶ 16 cas pour 100 000 garçons entre 12 et 15 ans après la 2^e dose

Table 1. Cardiac Adverse Event (CAE) rates per million adolescents following vaccination doses 1 and 2, by age and sex.

	Females (n=25)		Males (n=232)	
	Dose 1 (95% CI) ^a	Dose 2 (95% CI) ^b	Dose 1 (95% CI) ^a	Dose 2 (95% CI) ^b
12-15 years				
CAE Criteria met	0	8	22	100
Denominator*	1,834,687	616,511	1,834,687	616,511
CAE Rate per million	0 (0-0.20)	13.0 (5.6-25.6)	12.0 (7.51-18.2)	162.2 (132.0-197.3)
16-17 years				
CAE Criteria met	3	14	12	98
Denominator*	1,471,878	1,042,863	1,471,878	1,042,863
CAE Rate per million	2.0 (0.42-5.96)	13.4 (7.34-22.5)	8.2 (4.21-14.2)	94.0 (76.3-114.5)

Figure 1

Figure 1. Cardiac Adverse Event (CAE) rate per million vaccinated persons, by age and sex and vaccination dose

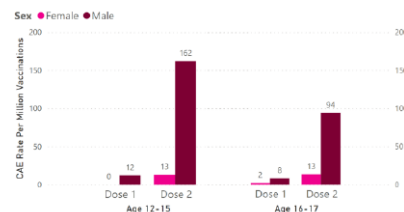
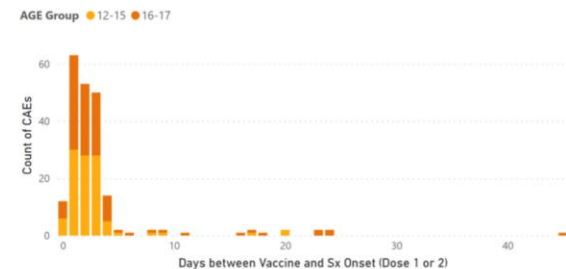


Figure 4. Symptom onset interval of Cardiac Adverse Events in days following vaccination among recipients with elevated troponin, by age



<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.30.21262866v1>

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Etudes de cohortes

- Comparaison de cohortes vaccinés vs non-vaccinés
- Ajustement sur le temps

→ Comparaison de taux d'incidence (Hazard Ratio)

Etudes Cas/Témoins

- Evènements : COVID-19, Exposition : vaccination
- Ajustement des populations

→ Comparaison de prévalence (Odds Ratio)

Effacité vaccinale en vie réelle formes non graves

Eude de type 'test negative design'

28 Décembre 2020- 19 Mai 2021

1482 cas/3449 controles

Tendance à une baisse de l'EV après 9 semaines

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel

T. Pilishvili, R. Gierke, K.E. Fleming-Dutra, J.L. Farrar, N.M. Mohr, D.A. Talan,

This article was published on September 22, 2021, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa2106599

Table 3. Estimated Effectiveness of mRNA Vaccines among Health Care Personnel, According to Covid-19 Vaccination Status among Case and Control Participants.*

Variable	Case Participants (N=1472)	Control Participants (N=3420)	Vaccine Effectiveness (95% CI)	
			Unadjusted Analysis	Adjusted Analysis†
			percent	
Receipt of any Covid-19 vaccine				
One dose <10 days before test date	249 (17)	375 (11)	25.0 (7.3 to 39.3)	12.8 (-9.4 to 30.5)
One dose 10–13 days before test date	104 (7)	220 (6)	44.1 (26.2 to 57.7)	36.8 (14.8 to 53.1)
Partial vaccination	140 (10)	863 (25)	81.3 (76.5 to 85.1)	79.7 (74.1 to 84.1)
Complete vaccination	167 (11)	1072 (31)	90.2 (87.0 to 92.6)	90.4 (87.0 to 92.9)
BNT162b2 vaccine				
Partial vaccination	122 (8)	707 (21)	79.4 (73.7 to 83.9)	77.6 (70.9 to 82.7)
Complete vaccination	149 (10)	882 (26)	88.9 (85.1 to 91.7)	88.8 (84.6 to 91.8)
mRNA-1273 vaccine				
Partial vaccination	18 (1)	156 (5)	89.8 (81.1 to 94.4)	88.9 (78.7 to 94.2)
Complete vaccination	18 (1)	190 (6)	95.7 (90.4 to 98.0)	96.3 (91.3 to 98.4)

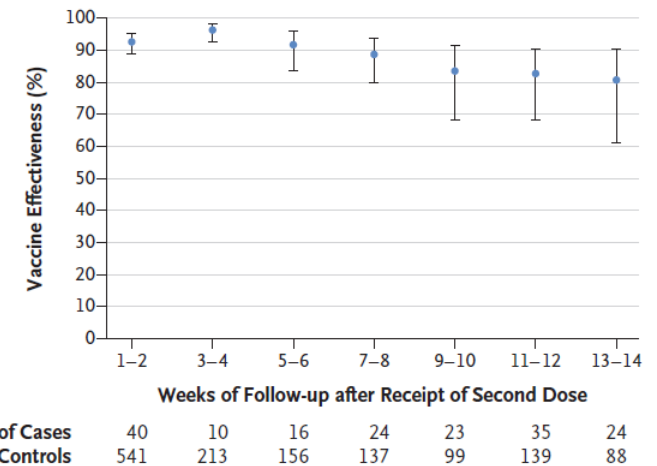


Figure 1. Estimated Adjusted Effectiveness of mRNA Vaccines against Covid-19 among Health Care Personnel According to Follow-up Time after Receipt of the Second Dose.

Efficacité vaccinale en vie réelle formes hospitalisées

Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021

Wesley H. Self, MD^{1*}; Mark W. Tenforde, MD, PhD^{2*}; Jillian P. Rhoads, PhD^{1*}; Manjusha Gaglani, MBBS^{3,4}; Adit A. Ginde, MD⁵; David J. Douin, MD⁵

Eude cas controles 11 mars-15 aout 2021
 3 689 patients (1 682 cas, 2 007 controles)
 Supériorité du vaccin Moderna/ Pfizer BioNTech

TABLE 2. COVID-19 vaccine effectiveness* against COVID-19–associated hospitalization among adults without immunocompromising conditions, by vaccine product — 21 hospitals in 18 U.S. states,[†] March–August 2021

Vaccine/Period	Vaccinated patients/Total patients (%)		VE against COVID-19 hospitalization (95% CI)
	Case-patients	Control-patients	
Moderna VE after full vaccination			
Full surveillance period [§]	54/1,517 (3.6)	422/1,321 (31.9)	93 (91–95)
14–120 days after full vaccination	36/1,499 (2.4)	345/1,244 (27.7)	93 (90–95)
>120 days after full vaccination	18/1,481 (1.2)	77/976 (7.9)	92 (87–96)
Pfizer-BioNTech VE after full vaccination			
Full surveillance period	128/1,591 (8.0)	610/1,509 (40.4)	88 (85–91)
14–120 days after full vaccination	65/1,528 (4.3)	495/1,394 (35.5)	91 (88–93)
>120 days after full vaccination	63/1,526 (4.1)	115/1,014 (11.3)	77 (67–84)
Janssen (Johnson & Johnson) VE after full vaccination			
Full surveillance period	37/1,500 (2.5)	76/975 (7.8)	71 (56–81)
>28 days after full vaccination	33/1,496 (2.2)	59/958 (6.2)	68 (49–80)

Impact du variant delta sur les échecs vaccinaux

- San Diego
- 86,7% vaccinés
- En juillet: augmentation du nb de cas: variant delta
- baisse de l'immunité?

CORRESPONDENCE

Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce

This article was published on September 1, 2021, and updated on September 3, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMc2112981

Table 1. Symptomatic SARS-CoV-2 Infection and mRNA Vaccine Effectiveness among UCSDH Health Workers, March through July 2021.*

	March	April	May	June	July
UCSDH workforce — no. of persons	18,964	18,992	19,000	19,035	19,016
Vaccination status — no. of persons					
Fully vaccinated†	14,470	15,510	16,157	16,426	16,492
mRNA-1273 (Moderna)	6,608	7,005	7,340	7,451	7,464
BNT162b2 (Pfizer–BioNTech)	7,862	8,505	8,817	8,975	9,028
Unvaccinated	3,230	2,509	2,187	2,059	1,895
Percentage of workers fully vaccinated	76.3	81.7	85.0	86.3	86.7
Symptomatic Covid-19					
Fully vaccinated workers	3	4	3	5	94
Unvaccinated workers	11	17	10	10	31
Percentage of cases in fully vaccinated workers	21.4	19.0	23.1	33.3	75.2
Attack rate per 1000 (95% CI)					
Fully vaccinated workers	0.21 (0.21–0.47)	0.26 (0.26–0.50)	0.19 (0.21–0.40)	0.30 (0.31–0.53)	5.7 (5.4–6.2)
Unvaccinated workers	3.4 (2.1–5.9)	6.8 (4.5–10.6)	4.6 (2.6–8.2)	4.9 (2.9–8.7)	16.4 (11.8–22.9)
Vaccine effectiveness — % (95% CI)	93.9 (78.2–97.9)	96.2 (88.7–98.3)	95.9 (85.3–98.9)	94.3 (83.7–98.0)	65.5 (48.9–76.9)

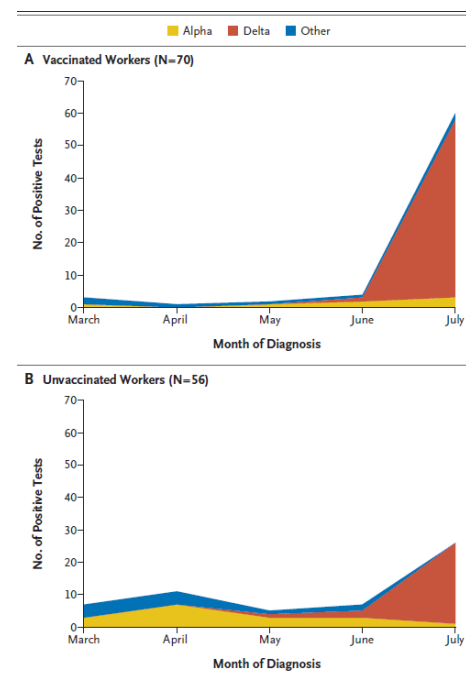


Figure 1. SARS-CoV-2 Variants among Symptomatic Health Workers.

Vaccination et grossesse: immunogénicité

OBSTETRICS

Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study

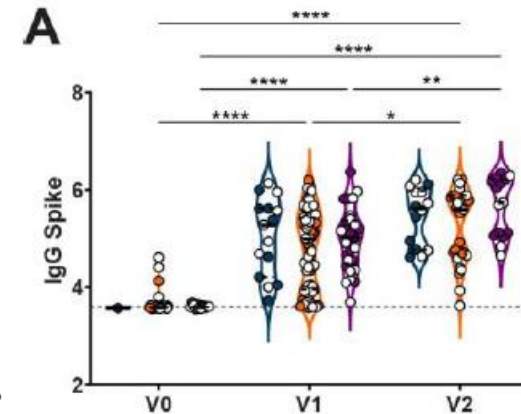
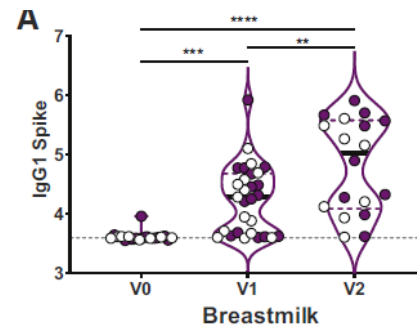
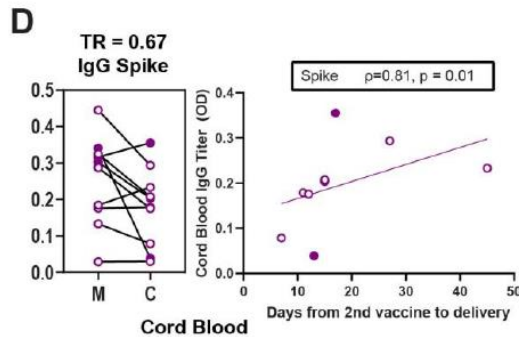


Kathryn J. Gray, MD, PhD; Evan A. Bordt, PhD; Caroline Atyeo, BS; Elizabeth Deriso, PhD; Babatunde Akinwunmi, MD, MPH, MMSc; Nicola Young, BA; Aranxta Medina Baez, BS; Lydia L. Shook, MD; Dana Cvrk, CNM; Kaitlyn James, PhD, MPH; Rose De Guzman, PhD; Sara Brigida, BA; Khady Diouf, MD; Ilona Goldfarb, MD, MPH; Lisa M. Bebell, MD; Lael M. Yonker, MD; Alessio Fasano, MD; S. Alireza Rabi, MD; Michal A. Elovitz, MD; Galit Alter, PhD; Andrea G. Edlow, MD, MSc

FIGURE 1
Maternal vaccination induces a robust SARS-CoV-2–specific antibody response


● Non-Pregnant ● Pregnant ● Lactating ● Natural Infection Pregnant
○ BNT 162b2 (Pfizer) ● mRNA-1273 (Moderna/NIH)

- 131 femmes: 84 femmes enceinte, 31 femmes allaitantes, 16 contrôles
- Cohorte prospective
- Vaccination ARNm
- Passage dans le sang de cordon et dans le lait



Vaccination et grossesse: efficacité

Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy

Noa Dagan^{1,2,3,4,14}, Noam Barda^{1,2,3,4,14}, Tal Biron-Shental^{5,6}, Maya Makov-Assif⁷, Calanit Key⁷, Isaac S. Kohane^{3,4}, Miguel A. Hernán^{8,9}, Marc Lipsitch¹⁰, Sonia Hernandez-Diaz⁸, Ben Y. Reis^{4,11,12} and Ran D. Balicer^{14,13} 

- Etude de cohorte
- Femmes de 16 ans et plus
- Sans antécédent de covid
- 10 861 femmes enceintes vaccinées appariées à 10 861 contrôles
- EV: 96% (IC95%: 89-100%) pour toutes formes confondues
- EV: 89% (43-100%) pour les COVID hospitalisées

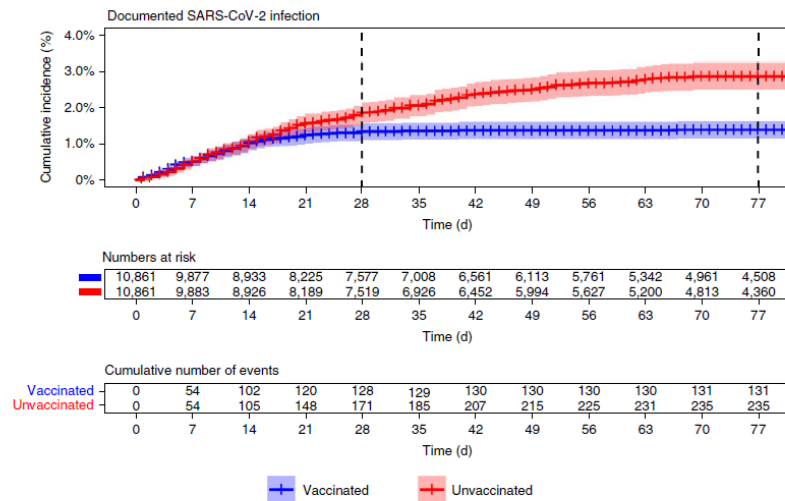


Fig. 1 | Cumulative incidence of SARS-CoV-2 documented infection in vaccinated pregnant women and matched controls. Cumulative incidence curves

Vaccination et grossesse sécurité

- 35 691 femmes enceintes à partir de 3 bases de données différentes: “V-safe after vaccination health checker” surveillance system, v-safe pregnancy registry et le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
- 16-54 ans
- Reactogénicité moindre sauf pour la douleur au point d’injection
- Pas d’augmentation du risque de FCS ou FC tardive
- Pas de différence en termes d’issues de grossesse (prematurité, petit poids de naissance, anomalies congénitales ou mort nés)

Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons

Tom T. Shimabukuro, M.D., Shin Y. Kim, M.P.H., Tanya R. Myers, Ph.D., Pedro L. Moro, M.D., Titilope Oduyebo, M.D., Lakshmi Panagiotakopoulos, M.D.,

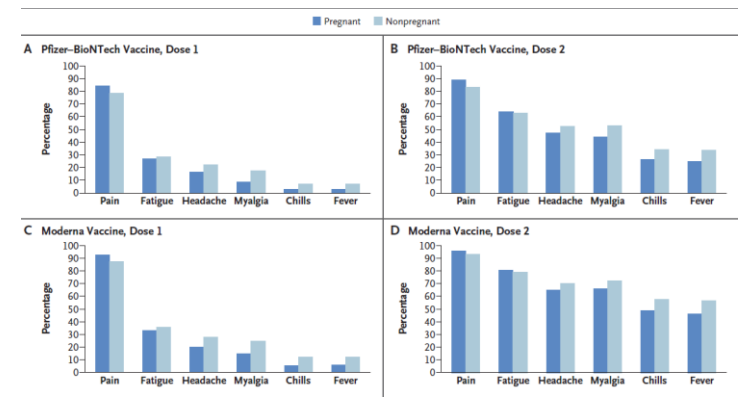


Figure 1. Most Frequent Local and Systemic Reactions Reported in the V-safe Surveillance System on the Day after mRNA Covid-19 Vaccination.

Table 4. Pregnancy Loss and Neonatal Outcomes in Published Studies and V-safe Pregnancy Registry Participants.

Participant-Reported Outcome	Published Incidence ²⁵	V-safe Pregnancy Registry [†]
	%	no./total no. (%)
Pregnancy loss among participants with a completed pregnancy		
Spontaneous abortion: <20 wk ¹⁵⁻¹⁷	10–26	104/827 (12.6) [‡]
Stillbirth: ≥ 20 wk ¹⁸⁻²⁰	<1	1/725 (0.1) [§]
Neonatal outcome among live-born infants		
Preterm birth: <37 wk ^{21,22}	8–15	60/636 (9.4) [¶]
Small size for gestational age ^{23,24}	3.5	23/724 (3.2)
Congenital anomalies ^{25,26} **	3	16/724 (2.2)
Neonatal death ²⁶ ††	<1	0/724

Vaccination et grossesse sécurité

- Objectif: évaluer le risqué de FCS après vaccination COVID 19
- Etude cas contrôle
- “Vaccine Safety Datalink”, CDC et 9 reseaux de santé
- Environ 3% de la population US
- Evaluation de la fréquence de la vaccination COVID 19 dans les 28 jours precedant la FCS comparativement à une population avec une grossesse evolutive
- Pas d’augmentation du risque quelque soit le terme de la grossesse au moment de la vaccination

Letters

RESEARCH LETTER

Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy

Elyse O. Kharbanda, MD, MPH

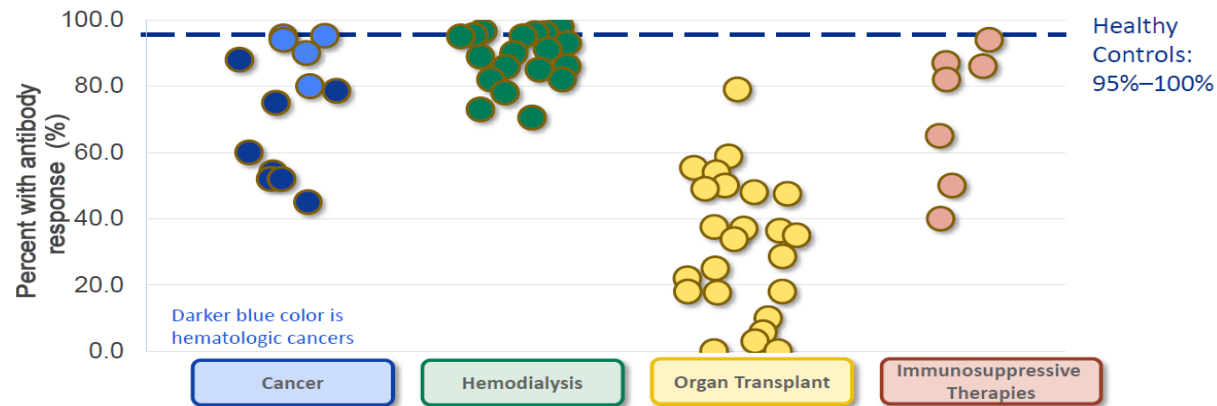
JAMA Published online September 8, 2021

Table 2. Adjusted Odds Ratios for Receipt of COVID-19 Vaccine Within 28 Days Prior to a Spontaneous Abortion, December 15, 2020, Through June 28, 2021, Across 8 Vaccine Safety Datalink Sites and Among 254 104 Pregnancy-Periods^a

	Adjusted odds ratio (95% CI) ^b
Full population	1.02 (0.96-1.08)
By gestational age, wk	
6-8	0.94 (0.86-1.03)
9-13	1.07 (0.99-1.17)
14-19	1.08 (0.89-1.29)
By vaccine type ^c	
mRNA-1273 (Moderna)	1.03 (0.94-1.11)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	1.03 (0.95-1.11)

Vaccins ARNm COVID-19 et immunodéprimés

- Pourcentage d'individus avec une réponse en Ac après 2 doses de vaccins à ARN en fonction de la catégorie de santé



- Studies that compared response after 1st and 2nd dose demonstrated less robust response after dose 1
- Antibody measurement and threshold levels vary by study protocol

Les études qui comparent les réponses après la 1^e et la 2^e dose montrent que la réponse est plus robuste après la 2^e dose

Les taux d'Ac et les niveaux de seuils varient selon les protocoles des études

Perspectives

- Questions de recherche nombreuses
- Sécurité, immunogénicité, efficacité
- Impact des variants
- Nécessité de rappels? Pour qui? A quel rythme
- Schémas adaptés à certaines situations?
- Acceptabilité des populations a risque