

**Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins  
Covid19 chez les femmes enceintes et allaitantes**

**Rapport N°1**

*27/12/2020 au 14/05/2021*

**CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse**

## Déclarations d'intérêts

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

## Acronymes

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>ANSM</b>          | Agence nationale de sécurité du médicament |
| <b>BNPV</b>          | Base nationale de pharmacovigilance        |
| <b>CRPV</b>          | Centre régional de pharmacovigilance       |
| <b>D1</b>            | Première dose du vaccin                    |
| <b>D2</b>            | Deuxième dose du vaccin                    |
| <b>EI</b>            | Effet indésirable                          |
| <b>EMA</b>           | Agence européenne du médicament            |
| <b>FC</b>            | Fréquence cardiaque                        |
| <b>FCS</b>           | Fausse couche spontanée                    |
| <b>I<sup>2</sup></b> | Hétérogénéité                              |
| <b>Ig</b>            | Immunoglobulines                           |
| <b>OR</b>            | Odd Ratio                                  |
| <b>MFIU</b>          | Mort fœtale in utero                       |
| <b>PS</b>            | Professionnels de santé                    |
| <b>SA</b>            | Semaine d'aménorrhée                       |
| <b>TA</b>            | Tension artérielle                         |
| <b>TVP</b>           | Thrombose veineuse profonde                |

## Table des matières

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | Contexte .....  | 4  |
| II.   | Méthode.....  | 4  |
| 1.    | Périmètre et vaccins concernés .....  | 4  |
| 2.    | Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM .....   | 4  |
| III.  | Résultats « cas grossesse » .....   | 5  |
| 1.    | Données générales sur les cas issus de la BNPV .....  | 5  |
| 3.    | Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech .....   | 6  |
| 3.1   | Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=14)..... | 6  |
| 3.2   | Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologies, malformations) (n=3)<br>7               |    |
| 3.3   | Effets indésirables (EI) chez la mère (=27).....  | 7  |
| 4.    | Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca.....  | 9  |
| 4.1   | Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=7).....  | 9  |
| 4.2   | Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations).....                      | 10 |
| 4.3   | Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4).....  | 10 |
| 5.    | Vaccin Covid-19 Moderna.....  | 10 |
| 6.    | Vaccin Covid-19 Janssen .....   | 10 |
| 7.    | Données sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires par vaccin.....                            | 11 |
| 8.    | Discussion effets indésirables graves « grossesse » .....   | 12 |
| IV.   | Résultats « Cas allaitement » .....   | 14 |
| V.    | Données de la littérature .....   | 15 |
| 1.    | Vaccins Covid 19 et grossesse.....  | 15 |
| 1.1   | Données expérimentales.....   | 15 |
| 1.2   | Essais cliniques .....  | 15 |
| 1.3   | Données observationnelles .....   | 15 |
| 2.    | Vaccins Covid 19 et allaitement.....  | 16 |
| VI.   | Conclusion.....   | 17 |
| VII.  | Références bibliographiques.....  | 18 |
| VIII. | Annexe 1.....   | 20 |
| IX.   | Annexe 2.....   | 23 |

## **I. Contexte**

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) survenus chez la femme enceinte afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon et Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec l'ensemble des vaccins contre la Covid19 chez la femme enceinte et allaitante.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets Indésirables d'intérêt particulier (EIIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

## **II. Méthode**

### **1. Périmètre et vaccins concernés**

L'analyse des cas déclarés chez la femme enceinte et allaitante (effets indésirables sur le déroulement de la grossesse, le fœtus/nouveau-né ou la patiente) prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un évènement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi, ce rapport mensuel présente les notifications spontanées enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance et les données fournis par chaque laboratoire commercialisant un des vaccins concernés (Cf. méthode).

Ce rapport mensuel concerne l'ensemble des vaccins contre la Covid19 mis à disposition en France.

### **2. Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM**

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
  - Version : dernière version validée par l'ANSM le vendredi de la semaine qui précède le rendu du rapport
  - Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27/12/2020 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 14/05/2021
  - Type de cas : codés « Grossesse » « Allaitement »
  - Critère de gravité : cas graves et non graves
  - \*Critères de requête sur les médicaments : nom des vaccins
  - \*Critères de requête sur les effets : aucun critère
  - \*Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

### III. Résultats « cas grossesse »

Au total, 39 notifications d'effets indésirables « grossesse » ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

#### 1. Données générales sur les cas issus de la BNPV

Tableau 1. Données générales des cas « grossesse »

|                                    | Sur la période | Cumulatif | %     |
|------------------------------------|----------------|-----------|-------|
| Cas grossesse                      |                |           |       |
| Nb total de cas grossesse          | 40             | 40        |       |
| <i>Dont médicalement confirmés</i> | 12             | 12        | 30,0% |
| Nombre de cas graves               | 30             | 30        | 75,0% |
| Déclarants des cas grossesse       |                |           |       |
| Patient                            | 10             | 10        | 33,3% |
| PS                                 | 30             | 30        | 66,6% |

Presque  $\frac{3}{4}$  des effets indésirables rapportés et enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance concernaient le vaccin Comirnaty® Pfizer (tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas « grossesse » par vaccin

| Vaccin                     | Nombre de cas |
|----------------------------|---------------|
| Comirnaty® Pfizer-BioNTech | 28            |
| Vaxzevria® Astrazeneca     | 10            |
| Covid-19 Vaccine Moderna®  | 2             |
| Covid-19 Vaccine Janssen   | 0             |

### 3. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 28 notifications d'effets indésirables ont été enregistrés dans la BNPV. Au total 44 effets indésirables ont été listés.

#### 3.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=14)

Sur les 28 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 14 soit 50% étaient des fausses couches ; 10 sont survenues après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin et 4 après la 1<sup>ère</sup> dose.

**Tableau 3. Interruptions de grossesse**

| Issues de grossesse  | Avant conception | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre | Inconnue | Total     |
|--|------------------|---------------------------|--|----------|-----------|
| Grossesse ectopique  |                  |                           |  |          |           |
| Fausses couches*   |                  | 14                        |  |          | 14        |
| Interruption volontaire (avec anomalies congénitales)      |                  |                           |  |          |           |
| Interruption volontaire (sans anomalies congénitales)      |                  |                           |  |          |           |
| Interruption volontaire (anomalies congénitales inconnues) |                  |                           |  |          |           |
| Mort fœtale in utero** avec anomalies congénitales         |                  |                           |  |          |           |
| Mort fœtale in utero** sans anomalies congénitales         |                  |                           |  |          |           |
| <b>Total</b>   |                  | <b>14</b>                 |  |          | <b>14</b> |

\* ≤ 22 semaines d'aménorrhée

\*\* > 22 semaines d'aménorrhée

Les 14 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 14 SA.

**Tableau 4. Période de survenue des FCS**

| Période de survenue des FCS | Nombre de cas |
|-----------------------------|---------------|
| [4SA – 6SA[                 | 6             |
| [6SA – 8SA[                 | 3             |
| [8SA – 10SA[                | 2             |
| [10SA – 12SA[               | 1             |
| [12SA – 14SA[               | 2             |

Le délai moyen d'apparition était de 16 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 1 à 53 jours. Parmi les 14 FCS, 8 sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 5 cas sur 14, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité, maladie de Crohn, âge > 35 ans, grossesse gémellaire). Pour les 9 autres cas, la présence de facteurs de risque ou non n'était pas connue.

### **3.2 Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologies, malformations) (n=3)**

- **Pathologies (1 cas, n=2 effets indésirables listés) :**

F > 40 ans, Accouchement déclenché **prématurément (35SA)** car **trouble du rythme cardiaque fœtal** le jour de la vaccination. L'enfant se porte bien.

Possible thrombose du cordon ombilical. Placenta parti en anatomo-pathologie. Évolution à suivre.

- **Malformations (n=1) :**

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, vaccination D1 à 6 SA et D2 à 10 SA, **angulation rachidienne** (anomalie du squelette Q76.4) diagnostiquée à 12 SA avec absence de battements cardiaques fœtaux et donc interruption spontanée de grossesse (datée aux environs du jour de la D2, 10 SA). Prise de clomifène à partir du 2<sup>ème</sup> jour de son cycle.

### **3.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (=27)**

**Tableau 5. Effets indésirables chez la mère**

| SOC  | EI cumulés d'effets indésirables chez la mère |           |           |
|--|---|-----------|-----------|
|  | EI non graves                                 | EI graves | Total     |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration                              | 5   | 1         | <b>6</b>  |
| Affections gastro-intestinales   | 2   | 3         | <b>5</b>  |
| Affection cardiaque  | 2   | 2         | <b>4</b>  |
| Affections vasculaires   | 1   | 2         | <b>3</b>  |
| Affections du rein et des voies urinaires  |   | 2         | <b>2</b>  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales                               | 1   | 1         | <b>2</b>  |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales (hors interruptions de grossesse) | 1   |           | <b>1</b>  |
| Affections de la peau et du tissu sous cutané  | 1   |           | <b>1</b>  |
| Affections du système nerveux  | 1   |           | <b>1</b>  |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif                               |   | 1         | <b>1</b>  |
| Affections oculaires   |   | 1         | <b>1</b>  |
| <b>Total</b>   | <b>14</b>                                     | <b>13</b> | <b>27</b> |

Certains effets indésirables graves d'intérêt soumis à discussion sont décrits ci-dessous.

- **Effets indésirables graves thromboemboliques :**

- 30-35 ans, sans antécédent notoire, non fumeuse, à 27 SA prise en charge en urgence, 13 jours après D1, pour douleur thoracique rétrosternale sans irradiation et dyspnée d'apparition progressive (début : 9 jours après D1). A l'arrivée aux urgences : polypnée à 30/min, tirage sus-claviculaire et murmure vésiculaire clair, bilatéral et symétrique. Troponine à 300 ng/L (N < 600) et D-dimères à 4400 µg/L (N < 500) Début d'une anticoagulation curative par Héparine sodique 5000 UI.

Angioscanner des artères pulmonaires : **embolie pulmonaire bilatérale** étendue jusqu'en segmentaire au niveau du lobe moyen, du lobe supérieur gauche et des lobes inférieurs. Le diamètre maximal du tronc artériel pulmonaire mesure 32 mm. Le ventricule droit est dilaté à 40 mm. Pas d'infarctus pulmonaire. Pas d'épanchement pleural ou péricardique.

Recherche autres étiologies : Bilan de thrombophilie : négatif - Bilan auto-immun avec anticorps anti-CL, anti-B2GP1, anticorps lupiques et anticorps circulants : en cours - **Absence de thrombopénie**

Évolution : en cours de rétablissement, anticoagulation poursuivie au moins 3 mois.

- F > 40 ans, D1, survenue à 7 SA d'une **Thrombose Veineuse Profonde** (TVP) distale de la veine soléaire sur 7 cm diagnostiqué par l'écho-doppler, 2 semaines après vaccination (D1). Traitement infertilité (clomifène). Trisomie 21 diagnostiquée.

Facteurs de risque : obésité, antécédent de TVP postpartum

- **Effets indésirables cardio-vasculaires autres :**

Quatre cas de **tachycardie** ont été rapportés dont 2 graves (ci-dessous).

- F 30-35 ans, à 34 SA, D1, 3h après vaccination (D1) survenue d'une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire (TACFA). 12 Jours après cet événement, un accouchement par césarienne est réalisé pour un arrêt de croissance intra-utérin. L'enfant pèse 2,325kg, présente une hypotrophie moyenne et une morphologie normale.

Facteur de risque : antécédent de cardiomyopathie restrictive avec fibrillation auriculaire récidivante traitée par 3 ablations chirurgicales, la dernière ayant eu lieu il y a un an. Arrêt amiodarone car grossesse.

Évolution : favorable après traitement par flécaïne.

- F 35-40 ans, 20 SA, D1, J1 post-vaccination épisode brutal de vomissements, œdème du visage et du cou, sans dyspnée. FC 180 bpm et TA 150/90mmHg prise. Amélioration dans la journée.

Deux cas d'**hypertension artérielle** ont également été signalés dont 1 grave (ci-dessous)

- F 30-35 ans, 35 SA. Vaccinée D1 Comirnaty®. Le lendemain, découverte au monitoring (pas de symptômes) d'une **hypertension artérielle** à 150/100 mmHg (130/80 mmHg à 33 SA et 130/90 mmHg à 34 SA). Récidive de l'hypertension artérielle 2 jours après. Passage aux Urgences obstétrical avec **protéinurie** mais rapport protéinurie/créatininurie normal, tension artérielle alors à 130/90 mmHg sur un suivi de 45 minutes. Surveillance prévue hebdomadaire par monitoring jusqu'à la fin de la grossesse.

- **Effets indésirables graves gastro-intestinaux :**

- F 30-35 ans, à 35 SA, 2 jours après vaccination Comirnaty® (D1), hospitalisation pour douleurs abdominales épigastriques associées à des vomissements. L'échographie abdominale réalisée ne trouve pas de calcul au niveau des voies biliaires. Sur le bilan biologique, la lipasémie est à 184 mg/L, le TP à 75%, hypertriglycéridémie à 56 g/L contrôlée à 46 g/L, hémoglobinemie à 11 g/dL, plaquettes à 250 Giga/L. Devant l'aggravation de la douleur et de l'état respiratoire de la patiente, une césarienne est réalisée le lendemain, sous anesthésie générale, sans complication.

Scanner : hépatomégalie sans dilatation des voies biliaires intra ou extra-hépatiques. Le pancréas se rehausse de façon relativement homogène sans nécrose visualisée. Infiltration péri-pancréatique non organisée. Mise en évidence d'une fine thrombose linéaire de la veine iliaque droite sur 6 mm d'épaisseur et probablement environ 10 cm de longueur. Appel endocrinologue qui ne confirme pas l'étiologie médicamenteuse : pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie majeure (56 g/L) avec facteur génétique probable.

Grossesse obtenue par PMA compliquée d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec thrombose jugulo sous-clavière gauche (anticoagulation curative par Innohep® 13 000 UI/24h pendant grossesse).

- **Effets indésirables graves « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » :**

- F 20-25 ans, fin 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, D1, a présenté 30 minutes après vaccination des contractions utérines douloureuses et récurrentes (toutes les 30 minutes) pendant 48 heures d'évolution favorable.



#### 4. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 10 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV. Il s'agissait dans tous les cas d'une première dose. Toutes les femmes ont été vaccinées avant le 19 mars 2021, date à partir de laquelle on a recommandé de vacciner avec Astrazeneca les personnes de plus de 55 ans. Au total 11 effets indésirables ont été listés.

##### 4.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=7)

Sur les 10 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Vaxzevria®, 7 soit 70% étaient des interruptions de grossesse (6 fausses couches et 1 grossesse extra-utérine).

Tableau 6. Interruptions de grossesse

| Issues de grossesse  | Avant conception | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre | Inconnue | Total    |
|--|------------------|---------------------------|--|----------|----------|
| Grossesse ectopique  |                  | 1                         |  |          | 1        |
| Fausse couche spontané*                                    |                  | 6                         |  |          | 6        |
| Interruption volontaire (avec anomalies congénitales)      |                  |                           |  |          |          |
| Interruption volontaire (sans anomalies congénitales)      |                  |                           |  |          |          |
| Interruption volontaire (anomalies congénitales inconnues) |                  |                           |  |          |          |
| Mort fœtale in utero** avec anomalies congénitales         |                  |                           |  |          |          |
| Mort fœtale in utero** sans anomalies congénitales         |                  |                           |  |          |          |
| <b>Total</b>   |                  | <b>7</b>                  |  |          | <b>7</b> |

Les 6 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 5 et 10 SA.

Tableau 7. Période de survenue des FCS

| Période de survenue des FCS | Nombre de cas |
|-----------------------------|---------------|
| [4SA – 6SA[                 | 1             |
| [6SA – 8SA[                 | 4             |
| [8SA – 10SA[                | 0             |
| [10SA – 12SA[               | 1             |
| [12SA – 14SA[               | 0             |

Le délai moyen d'apparition était de 23 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 13 à 36 jours. Seules 2 FCS sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 1 cas sur 6, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (obésité). Pour les autres cas, souvent succincts, la présence ou non de facteur de risque particulier n'était pas précisée.

#### 4.2 Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations)

RAS

#### 4.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)

Tableau 8. Effets indésirables chez la mère

| SOC   | EI cumulés    |           |          |
|---|---------------|-----------|----------|
|   | EI non graves | EI graves | Total    |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 2             |           | 2        |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales      | 1             |           | 1        |
| Affections vasculaires                                  |               | 1         | 1        |
| <b>Total</b>  | <b>3</b>      | <b>1</b>  | <b>4</b> |

##### Détail du cas grave

• F 30-35 ans, TVP de la veine fibulaire avec thrombus obstructif de 10 cm 1 mois après vaccination Vaxzevria (D1). Facteurs de risque : obésité, diabète.

#### 5. Vaccin Covid-19 Moderna

A ce jour, 2 cas « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 3 effets indésirables listés.

Il s'agit :

- 1 cas, chez la mère, de « troubles généraux et anomalies au site d'administration » non grave.

- 1 cas de Mort **IntraUtérine (MIU)** avec **infarctus multiple du placenta** chez une F 25-30 ans, sans antécédent particulier, G1, échographies 12 et 22 SA normales, D1 Moderna à 24 SA. A J7: diminution des mouvements fœtaux, consultation urgences J8 (25 SA), Contrôle Doppler retrouve un battement cardiaque fœtal régulier à 150 bpm. A J14 la patiente signale l'absence de reprise des mouvements fœtaux, échographie: mort in utero autour de 26 SA, multiples infarctus placentaires.

Bilans : NFS, CRP, ionogramme, glycémie, TSH normales, FT4 dans les normes, transaminases normales. Sérologie Parvovirus en faveur d'une infection ancienne. ECBU et prélèvement cervico-vaginal : normaux (absence de Trichomonas vaginalis). Autopsie en cours.

#### 6. Vaccin Covid-19 Janssen

Aucun cas enregistré dans la BNPV

## 7. Données sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires par vaccin

Aucun cas rapporté pour Astrazeneca, Moderna et Janssen.

**Tableau 9. Notifications d'effets indésirables issues de la firme Pfizer**

| Issues de grossesse  | Nombre de cas prospectifs                 |                           |  |          |       | Nombre de cas rétrospectifs               |                           |  |          |       |
|--|---|---------------------------|--|----------|-------|---|---------------------------|--|----------|-------|
|  | Période d'exposition pendant la grossesse |                           |  |          |       | Période d'exposition pendant la grossesse |                           |  |          |       |
|  | Avant conception                          | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre | Inconnue | Total | Avant conception                          | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre | Inconnue | Total |
| Grossesse ectopique  |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Fausse couche*   |   |                           |  | 1        |       |   |                           |  |          |       |
| Interruption volontaire ( <b>avec</b> anomalies congénitales)      |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Interruption volontaire ( <b>sans</b> anomalies congénitales)      |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Interruption volontaire (anomalies congénitales <b>inconnues</b> ) |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Mort fœtale in utero** <b>avec</b> anomalies congénitales          |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Mort fœtale in utero** <b>sans</b> anomalies congénitales          |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Naissances vivantes <b>avec</b> anomalies congénitales             |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Naissances vivantes <b>sans</b> anomalies congénitales             |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| Grossesses en cours  |   |                           |  | 1        |       |   |                           |  |          |       |
| Perdus de vues   |   |                           |  |          |       |   |                           |  |          |       |
| <b>Total</b>   |   |                           |  | <b>2</b> |       |   |                           |  |          |       |

\* ≤ 22 semaines d'aménorrhée

\*\* > 22 semaines d'aménorrhée

## 8. Discussion effets indésirables graves « grossesse »

La majorité des notifications d'effet indésirable concerne le vaccin Comirnaty® Pfizer ce qui est attendu puisque les vaccins ARNm sont recommandés chez les femmes enceintes à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse et Comirnaty® plus utilisé que le vaccin Moderna®. Les cas avec le vaccin Vaxzevria® Astrazeneca sont dans la majorité des cas d'expositions de début de grossesse (encore méconnue).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les fausses couches spontanées (FCS), sans autre effet indésirable associé (notamment réactogénicité). Il s'agit d'un évènement très fréquent en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Dans ce suivi, on ne peut calculer l'incidence des FCS en l'absence du dénominateur (nombre de femmes vaccinées avant 22 SA). Dans plusieurs cas, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS, un âge supérieur à 35 ans...

Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

Certains effets indésirables d'intérêt dans la population générale ont également été rapportés chez des femmes enceintes.

Parmi eux, notons notamment 3 cas d'**effet indésirable thromboembolique** (2 avec Comirnaty et 1 avec Astrazeneca).

Dans le rapport n°14 de suivi de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty Pfizer (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/20210506-rapport-comirnaty-14-vfa.pdf>), il est précisé que depuis le début du suivi du vaccin Comirnaty, 306 cas d'évènements thromboemboliques graves ont également été notifiés en population générale. Pour Vaxzevria Astrazeneca, un total de 228 cas de thrombose veineuse profonde ont été signalés depuis le début du suivi ([rapport-n11-covid-19-vaccine-astrazeneca-12-05-2021-vfa\(1\).pdf](rapport-n11-covid-19-vaccine-astrazeneca-12-05-2021-vfa(1).pdf)). Ces effets font l'objet d'un suivi particulier en population générale.

Les modifications de la coagulation pendant la grossesse augmentent le risque thromboembolique (TVP ou embolie pulmonaire) notamment en fin de grossesse et en période de post-partum. Une étude cas/témoins a montré que par rapport aux femmes non enceintes, le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (en particulier au 3<sup>ème</sup> trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). L'incidence de ces évènements chez les femmes enceintes non vaccinées reste néanmoins très faible, autour de 0,1% (3). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (3,4).

Les 2 cas de thrombose veineuse profonde soléaire (Comirnaty®) et fibulaire (Vaxzevria®) sont survenus chez des femmes présentant une obésité et un diabète ou antécédent de TVP post-partum. Les délais d'apparition étaient de 15 jours et 1 mois (compatibilité ?). La patiente ayant eu une embolie pulmonaire (Comirnaty®) n'avait, à priori, pas de facteur de risque en dehors de la grossesse. Enfin une suspicion de thrombose du cordon ombilical a été rapportée avec Comirnaty®. La patiente avait plusieurs facteurs de risque : âge > 40 ans et diabète et l'effet indésirable est survenu le jour de la vaccination (délai incompatible). Ce cas est suivi, un bilan anatomo-pathologique est en cours.

Deux cas d'**hypertension artérielle** ont été rapportés avec Comirnaty® dont 1 grave avec un effet prolongé et une protéinurie. Il s'agit, pour le moment, d'un cas isolé, d'évolution favorable, mais ce type d'effet est à surveiller. En effet, un signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques a été retenu dans les rapports précédents de suivi de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty Pfizer (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/20210506-rapport-comirnaty-14-vfa.pdf>) et partagé au niveau européen.

Enfin, 1 cas de **pancréatite aiguë** a été notifié avec Comirnaty®. Parmi les facteurs de risque, on note une hypertriglycéridémie (familiale). Le délai d'apparition était compatible (J2). Il s'agit, là aussi d'un cas isolé et

compte tenu d'une étiologie non médicamenteuse probable le rôle du vaccin semble exclu. Au total, 15 cas de pancréatite aiguë ont été rapportés en population générale avec Comirnaty Pfizer. L'analyse de ces cas de pancréatites aiguës montre que dans près d'1/3 des cas ils surviennent chez des patients ayant des antécédents de pathologies pancréatiques ou biliaires. Néanmoins, cet effet indésirable a été retenu comme signal potentiel.

Le cas de **contractions utérines** avec Comirnaty® est, à ce jour, isolé et même si la chronologie est très compatible (30 minutes), le lien avec le vaccin ne peut être établi à ce jour.

#### IV. Résultats « Cas allaitement »

Au total, 4 cas « allaitement » ont été enregistrés dans la BNPV dont 2 avec Comirnaty® (3 effets indésirables listés) et 2 avec Vaxzevria® (4 effets indésirables listés).

**Tableau 10. Données générales des cas « allaitement »**

|                                    | Sur la période | Cumulatif | %   |
|------------------------------------|----------------|-----------|-----|
| <b>Cas allaitement</b>             |                |           |     |
| Nb total de cas allaitement        | 4              | 4         |     |
| <i>Dont médicalement confirmés</i> | 0              | 0         |     |
| Nombre de cas graves               | 2              | 2         | 50% |
| Déclarants des cas allaitement     |                |           |     |
| Patient                            | 1              | 1         | 25% |
| PS                                 | 3              | 3         | 75% |

**Tableau 11. Effets indésirables (EI) « allaitement » Comirnaty® Pfizer**

| SOC   | EI cumulés    |           |          |
|---|---------------|-----------|----------|
|   | EI non graves | EI graves | Total    |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 1             | 2         | 3        |
| <b>Total</b>  | <b>1</b>      | <b>2</b>  | <b>3</b> |

- **Fièvre** (39,8°) et **asthénie** chez un nourrisson d'1 an le lendemain de la vaccination de sa mère.

**Tableau 12. Effets indésirables « allaitement » Vaxzevria® Astrazeneca**

| SOC   | EI cumulés    |           |          |
|---|---------------|-----------|----------|
|   | EI non graves | EI graves | Total    |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 2             | 0         | 2        |
| Affections de la peau et du tissu sous cutanée          | 1             | 0         | 1        |
| Affections des organes de reproduction et du sein       | 1             | 0         | 1        |
| <b>Total</b>  | <b>4</b>      | <b>0</b>  | <b>4</b> |

## **V. Données de la littérature**

Une veille bibliographique continue est réalisée et après analyse ne sont retenues que les études publiées permettant de répondre aux questions concernant la balance bénéfice risque pour la femme enceinte ou allaitante et pour l'enfant à naître ou allaité. Compte tenu de la fréquence spontanée des événements d'intérêt (par exemple fausse couche spontanée) et du risque de coïncidence chronologique avec la vaccination qui s'en suit, seules les études comparatives permettront d'apprécier cette balance bénéfice risque. Nous avons donc conduit une revue de la littérature proactive selon les standards modernes de la revue de la littérature (mapping review, rapid review) sur les 3 thématiques suivantes : risque de la COVID pendant la grossesse, bénéfice et risque des vaccins anti Covid pendant la grossesse et bénéfice et risque des vaccins anti Covid pendant l'allaitement. La stratégie de recherche a été adaptée selon la question étudiée. Les données concernant le risque de la Covid pendant la grossesse et les bénéfices des vaccins ne rentrant pas dans le champ de l'enquête seront présentés en annexes.

### **1. Vaccins Covid 19 et grossesse**

La stratégie de recherche suivante a été appliquée : Covid-19 vaccin\* and (pregna\* or lactation or breastfeeding or breast feeding) et les bases pubmed Web of science/embase/google scholar interrogées.

A ce jour aucune étude comparative n'est disponible sur le sujet, il a donc été détaillé ci-dessous les séries de cas identifiées.

#### **1.1 Données expérimentales**

Les données de reprotoxicité des vaccins à ARNm ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, et aucun effet tératogène, fœtotoxique ou sur le développement post-natal n'a été rapporté. Cependant aucune donnée sur le passage placentaire n'est disponible (22,23).

Une étude préliminaire du vaccin Vaxzevria® ne montre pas d'effet sur la reproduction des femelles, la survie du fœtus ou des portées, et leur développement post-natal. Cependant, les anomalies viscérales et squelettiques n'ont pas été examinées. Par ailleurs, la principale étude de reprotoxicité est toujours en cours (24).

Les études de reprotoxicité du vaccin Janssen ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, ni d'effet tératogène, fœtotoxique ou sur le développement post natal, confirmant les résultats des études précliniques déjà menées sur le vaccin contre Ebola (ZABDENO®) utilisant le même vecteur viral (25).

#### **1.2 Essais cliniques**

En date du 14 novembre, Pfizer a signalé que 23 femmes enceintes avaient été incluses par inadvertance dans leur essai clinique, dont 12 dans le groupe vacciné ; ces grossesses sont en cours. Moderna a signalé 13 grossesses dans son essai clinique, dont six dans le groupe vacciné et sept dans le groupe placebo. Les grossesses exposées au vaccin sont en cours.

Dans l'étude Janssen, il y a eu 8 grossesses, 4 dans le groupe vacciné et 4 dans le groupe placebo. Il a été rapporté un avortement spontané dans le groupe vacciné et un avortement incomplet dans le groupe placebo, 2 IVG dans le groupe placebo et une grossesse extra-utérine dans le groupe vacciné. Les résultats ne sont pas connus pour les grossesses en cours (25).

#### **1.3 Données observationnelles**

A noter qu'à ce jour aucune donnée comparative n'est disponible concernant la sécurité des vaccins chez la femme enceinte. A défaut, seront décrits dans ce paragraphe des séries de cas.

Une récente publication des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (26), rapporte que plus de 30 000 femmes ont été exposées aux vaccins à ARNm aux USA, à peu près à parts égales entre les vaccins de Pfizer et Moderna. Les événements déclarés chez ces patientes sont similaires en termes de gravité à ceux des patientes non enceintes et de mêmes tranches d'âge avec une douleur au point d'injection signalée plus fréquemment chez les femmes enceintes tandis que les maux de tête, les myalgies, les frissons et la fièvre étaient moins fréquents.

Parmi les 5230 femmes enceintes incluses dans le registre prospectif V-safe, 827 issues de grossesse ont été recueillies dont 724 naissances. Les taux de fausses couches spontanées, de complications gestationnelles, de prématurité ou d'anomalies congénitales ont été comparables à ceux attendus dans la population générale.

Parmi les 221 notifications d'effet indésirable provenant du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) impliquant la vaccination par Covid-19 chez des femmes enceintes ; 155 (70,1 %) concernaient des effets indésirables non spécifiques à la grossesse, et 66 (29,9 %) des effets indésirables spécifiques à la grossesse ou au nouveau-né. Les effets indésirables liés à la grossesse les plus fréquemment signalés étaient les avortements spontanés (46 cas ; 37 au cours du premier trimestre, 2 au cours du deuxième trimestre et 7 cas où le trimestre était inconnu ou non déclaré), suivi de la mortinaissance, de la rupture prématurée des membranes et des saignements vaginaux, avec 3 cas pour chacun. Aucune anomalie congénitale n'a été signalée. A noter qu'il n'est pas précisé dans la publication la possibilité de doublon entre le registre V-safe et le VAERS ni le délai de survenue de ces événements.

## **2. Vaccins Covid 19 et allaitement**

La stratégie de recherche suivante a été appliquée : Covid-19 vaccin\* and (pregna\* or lactation or breastfeeding or breast feeding) et les bases pubmed Web of science/embase/google scholar interrogées.

A ce jour aucune étude comparative n'est disponible sur le sujet, il a donc été détaillé ci-dessous les séries de cas identifiées.

N'ont été retrouvés que des données observationnelles. Un suivi prospectif de femmes allaitantes vaccinées par Comirnaty® a été réalisé en Israël (28) : 84 femmes ayant reçu les 2 doses vaccinales ont fourni 504 échantillons de lait, les enfants avaient en moyenne 10,3 mois au moment de la 1<sup>ère</sup> dose. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté chez les mères et les enfants allaités. Environ 56% des femmes ont présenté un effet indésirable post-vaccinal après la 1<sup>ère</sup> dose et 62% après la 2<sup>ème</sup> (douleur locale en majorité). Quatre enfants ont développé une fièvre pendant ce suivi à 7, 12, 15 et 20 jours après la vaccination maternelle sans lien établi avec cette dernière.



## **VI. Conclusion**

La majorité des effets indésirables rapportés concerne Comirnaty® qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre et est le vaccin le plus administré, à ce jour, en France.

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale. Un risque lié à la vaccination ne peut être conclu, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas.

Il n'y a pas de signal retenu à ce jour mais certains effets indésirables tels que les effets thromboemboliques et les cas d'hypertension artérielle sont à surveiller à l'instar de ce qui est observé dans la population générale.

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature.

En conclusion, les données de la littérature et du suivi de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence, à ce jour, un risque de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte.

## VII. Références bibliographiques

1. Masson E. Épidémiologie des pertes de grossesse [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/942050/epidemiologie-des-pertes-de-grossesse>
2. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost JTH. avr 2008;6(4):632-7*.
3. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv. 27 nov 2018;2(22):3317-59*.
4. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev. 12 mai 2010;(5):CD001689*.
5. Melo GC de, Araújo KCGM de. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica. 2020;36(7):e00087320*.
6. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 19 avr 2021;193(16):E540-8*.
7. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health. 31 mars 2021*;
8. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature. 9 mars 2021;591(7849):193-5*.
9. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open. 1 déc 2020;3(12):e2030455*.
10. Robaina-Castellanos GR, Riesgo-Rodríguez S de la C. Congenital and Intrapartum SARS-CoV-2 Infection in Neonates: Hypotheses, Evidence and Perspectives. *MEDICC Rev. janv 2021;23(1):72-83*.
11. University of California, San Francisco. Assessing the Safety of Pregnancy In the CoRonavirus pandEmic: a Nationwide Prospective Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605); 2020 mai [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04388605. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605>
12. Katz L. Clinical and Laboratory Predictors of COVID-19 Progression and Maternal and Perinatal Outcomes in Infected Pregnant and Postpartum Women in Six Reference Centers in the Northeast of Brazil [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367); 2021 févr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04462367. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367>
13. Koç EME. Comparison of Hematological Parameters and Perinatal Outcomes in COVID-19 Pregnancies and Healthy Pregnancy Cohort [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108); 2020 août [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04515108. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108>
14. Carlsson Y. COPE - COVID-19 in Pregnancy and Early Childhood - a Study Protocol for a Prospective Multicentre Cohort Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364); 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04433364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364>
15. Universidade Nova de Lisboa. COVID-19 and Pregnancy Outcomes: a Portuguese Collaboration Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373); 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04416373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373>

16. Hopital Foch. COVID-19 and Pregnancy: Placental and Immunological Impacts [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111); 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04726111. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111>
17. Michael A. Effect of Covid-19 on Outcomes of Pregnancy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001); 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04629001. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001>
18. University of Sao Paulo General Hospital. Exploratory Study in COVID-19 During Pregnancy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994); 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04647994. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994>
19. Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre. Impact of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Newborns and Young Children [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779); 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04432779. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779>
20. Abdelreheem RA. The Impact of COVID -19 Pandemic Stress on Sex Ratio at Birth and Other Pregnancy Outcomes [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068); 2021 avr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04839068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068>
21. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mars 2021 [cité 29 avr 2021]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937821001873>
22. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
23. CZARSKA-THORLEY D. COVID-19 Vaccine Moderna [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
24. DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
25. FRANCISCO EM. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
26. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 21 avr 2021;
27. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *mBio*. 9 févr 2021;12(1).
28. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*. 12 avr 2021;

## VIII. Annexe 1

### Covid-19 et grossesse

Le nombre de publications sur le risque de la COVID-19 chez la femme enceinte étant maintenant assez conséquent et continuant d'augmenter, il a été procédé à une revue synthétisant d'autres revues systématiques de manière à regrouper un ensemble de résultats (umbrella review).

La stratégie de recherche suivante a été appliquée : (sars-Cov\* or Covid-19) and (pregnan\* or maternal\*) and meta-analysis et les bases pubmed Web of science/embase/google scholar interrogées.

La plupart des revues systématiques s'intéressant au risque de la COVID-19 pendant la grossesse ne comprennent que des séries de cas ou des rapports de cas disponibles au début de la pandémie ; et ne fournissent que des proportions de patientes présentant des manifestations cliniques ou des complications de la grossesse. Compte tenu de la faible qualité méthodologique de ces synthèses, la recherche a été ciblée uniquement sur les méta-analyses incluant des études analytiques, comparatives.

Trois méta-analyses correspondant aux critères d'inclusion (5–7) ont été incluses. Les critères d'inclusion étant différents pour chacune de ces méta-analyses, elles portent sur un total de 76 études. Leurs résultats sont assez discordants avec une hétérogénéité importante (Tableau 11) ; à l'exception de la mort fœtale *in utero* (survenant après la 22<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) dont les résultats sont statistiquement significatifs dans les 2 méta-analyses les plus conséquentes.

A noter que les formes sévères (définies par un test PCR positif et développement de symptômes sévères ou critiques) étaient fortement associées au risque de pré-éclampsie, diabète gestationnel, naissance prématurée et faible poids de naissance par rapport aux formes légères (définies comme un test PCR positif mais sans présence de symptômes sévères) (6).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (5,6)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (7)
- inclusion d'une méta analyse avec comparaison externe (7)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (8–10). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (11–20).

**Tableau 11. Caractéristiques des méta-analyses évaluant le risque du COVID pendant la grossesse**

| Référence                       | Période de recherche                | Effectifs                                       | Type d'études   | Définition des cas et des témoins  | Evaluation des biais/biais de publication   | Conséquences maternelles  | Prématurité et paramètres anthropométriques  | Troubles néonataux  | Décès <i>in utero</i>  |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---|---|--|---|--|
| Wei S <i>et al.</i> (6)         | Jusqu'au 29 janvier 2021            | 42 études portant sur 438 548 femmes enceintes  | 6 cohortes prospectives, 21 cohortes rétrospectives, 5 cas témoins. | Infection confirmée par le SRAS-CoV-2 chez une femme enceinte vs femme enceinte avec tests PCR négatifs, femme enceinte avant la pandémie ou asymptomatique au début de la pandémie. | Newcastle Ottawa/Non évalué   | <p><b>Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I<sup>2</sup> = 76%; 5 études</b></p> <p><b>Pré-éclampsie OR=1.33 (1.03 to 1.73) I<sup>2</sup> = 31%; 13 études</b></p> <p>Diabète gestationnel OR = 1.03 (0.76 to 1.39) I<sup>2</sup> = 54%; 13 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR=.89 (0.52 to 1.53) I<sup>2</sup> = 55%; 5 études</p> <p>Césarienne OR=1.00 (0.82 to 1.23) I<sup>2</sup> =78 % ; 22 études</p> | <p><b>Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I<sup>2</sup> = 64%; 18 études</b></p> <p>Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I<sup>2</sup> = 85 % ; 2 études</p>           | <p>Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to 3.53) I<sup>2</sup> = 8%; 3 études</p> <p>Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I<sup>2</sup> = 0%; 5 études</p>        | <p><b>Mort <i>in utero</i> (20 ème semaines de grossesse ou plus)</b></p> <p><b>OR 2.11 (1.14 to 3.90) I<sup>2</sup> = 24%; 6 études</b></p> |
| Chmielewska B <i>et al.</i> (7) | 1 er Janvier 2020 au 8 janvier 2021 | 31 études, portant sur 402 678 femmes enceintes | Etudes de cohortes et cas témoins                                   | femmes enceintes en période pandémique VS femmes enceintes en période pré-pandémique (cohortes historiques)  | Newcastle Ottawa /Test d'egger et évaluation visuelle des funnels plot. Pas de biais de | <p><b>Décès maternels OR 1.37 (1.22–1.53) I<sup>2</sup> 0%; 2 études</b></p> <p>Diabète gestationnel OR 1.01 (0.86–1.19) I<sup>2</sup> =45%, 6 études</p>   | <p>Prématurité (&lt; 37semaines) OR= 0.94 (0.87–1.02) I<sup>2</sup>=75 % ; 15 études</p> <p>Prématurité (&lt; 34 semaines) OR= 0.76 (0.42–1.36) I<sup>2</sup>= 85 % ; 4 études</p> | <p>Décès néonataux OR 1.01 (0.38–2.67) I<sup>2</sup> 85%; 3 études</p> <p>Score d'Apgar à 5 min &lt; 7 OR 1.15 (0.62–2.15) I<sup>2</sup> 44 %; 4 études</p> | <p><b>Mort <i>in utero</i> OR 1.28 (1.07–1.54), I<sup>2</sup>=63% ; 12 études</b></p>  |

|                 |                     |          |             |  |                             |   |   |  |  |
|-----------------|---------------------|----------|-------------|--|-----------------------------|---|---|--|--|
|                 |                     |          |             |  | publication détecté         | <p>Hypertension OR 1.16 (0.75–1.79) <math>I^2=81\%</math> ; 6 études</p> <p><b>Prise en charge chirurgicale de la grossesse extra utérine OR 5.81 (2.16–15.6) <math>I^2=26\%</math> ; 3 études</b></p> <p>Césarienne OR 1.03 (0.99–1.07) <math>I^2=46\%</math> ; 7 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR 1.02 (0.87–1.19) <math>I^2=0\%</math>; 2 études</p> | <p>Prématurité (&lt; 32 semaines) OR=0.95 (0.64–1.39) <math>I^2=90\%</math> ; 6 études</p> <p>Prématurité (&lt; 28 semaines) OR 0.84 (0.46–1.53) <math>I^2=57\%</math> ; 3 études</p> <p>Poids de naissance &lt; 2500g OR 0.99 (0.90–1.08) <math>I^2=0\%</math>; 3 études</p> | <p>Admission en réanimation néonatale OR 0.90 (0.80–1.01) <math>I^2=0\%</math>; 7 études</p> |  |
| Melo et al. (2) | Jusqu'au 4 mai 2020 | 3 études | Cas témoins | femmes enceintes présentant une infection positive vs femmes enceintes négatives au COVID-19 | Newcastle Ottawa/Non évalué |   | <p>Prématurité OR 2.25 ((0.96, 5.31), <math>I^2 = 0\%</math> ; 3 études</p> <p>Poids de naissance MD = -124.16 ( -260.54, 12.22; p = 0.07) <math>I^2 = 0\%</math>, 3 études</p>   |  |  |

## IX. Annexe 2

### **Bénéfices de la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement**

Bien que ne reposant que sur un faible nombre de patientes évaluées, les premières données avec ces vaccins indiquent que la réponse vaccinale chez la femme enceinte est équivalente à celle des femmes non enceintes qui ont eu la COVID. Une transmission des anticorps neutralisant maternels au nouveau-né via le placenta a été observée sans que l'on puisse conclure à une protection (21).

Un passage d'anticorps anti-COVID a été mis en évidence dans le lait durant les 6 semaines après la 1<sup>ère</sup> dose : les IgA ont été mis en évidence à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine, et les IgG 4 semaines après la 1<sup>ère</sup> dose (soit une semaine après la 2<sup>ème</sup> dose). Aucun test fonctionnel n'a été réalisé, cependant des données chez des femmes allaitantes ayant eu la COVID suggèrent un pouvoir neutralisant *in vitro* des anticorps qu'elles ont transmis *via* le lait (27).