

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

Rapport N°4

27/12/2020 au 22/07/2021

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

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
D1	Première dose du vaccin
D2	Deuxième dose du vaccin
EI	Effet indésirable
EMA	Agence européenne du médicament
FC	Fréquence cardiaque
FCS	Fausse couche spontanée
I²	Hétérogénéité
Ig	Immunoglobulines
OR	Odd Ratio
MFIU	Mort fœtale in utero
PS	Professionnels de santé
SA	Semaine d'aménorrhée
TA	Tension artérielle
TVP	Thrombose veineuse profonde

Table des matières

I.	Contexte.....	4
II.	Méthode	4
III.	Résultats « cas grossesse »	5
1.	Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
2.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	6
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=46)	6
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=8).....	7
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (=147)	7
3.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	11
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10)	11
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=2).....	11
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)	12
4.	Vaccin Spikevax® Moderna	13
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=9)	13
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=1).....	13
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=24)	14
5.	Vaccin Covid-19 Janssen	15
6.	Discussion effets indésirables graves « grossesse ».....	16
IV.	Résultats « Cas allaitement »	17
1.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	18
1.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	18
1.2	Effets sur la lactation	18
2.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	18
3.	Vaccin Spikevax® Moderna	19
4.	Discussion effets indésirables « allaitement ».....	19
V.	Données de la littérature.....	20
1.	Vaccins Covid 19 et grossesse.....	20
1.1	Données expérimentales	20
1.2	Essais cliniques.....	20
1.3	Données observationnelles.....	20
2.	Vaccins Covid 19 et allaitement.....	21
VI.	Conclusion.....	22
VII.	Références bibliographiques	23
	Annexe 1	26
	Annexe 2	29

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 (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP 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 collégialement 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

[Voir rapport précédent](#)

III. Résultats « cas grossesse »

Au total, 150 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	41	150	
Nombre de cas graves	25	96	64%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	22	72	48%
PS	19	78	52%

Trois quarts 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	Sur la période	Cumulatif
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	33	118
Vaxzevria® Astrazeneca	1	14
Spikevax® Moderna	7	18
Covid-19 Vaccine Janssen	0	0

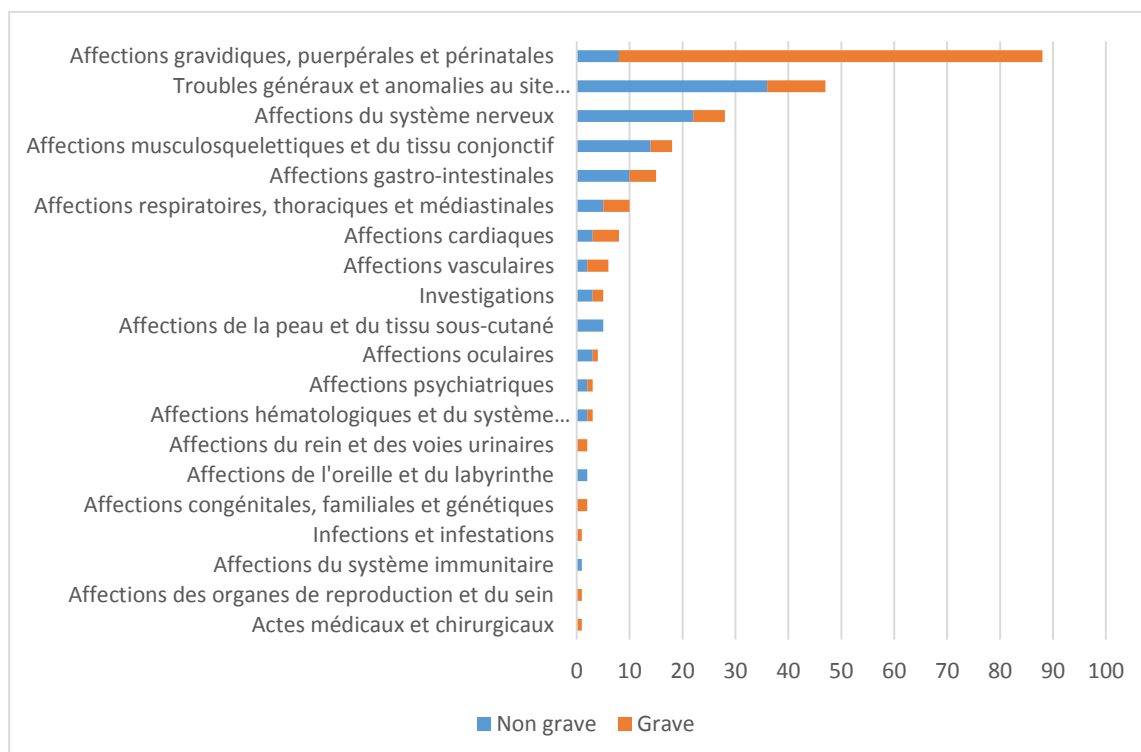


Figure 1. Types d'effets indésirables (SOC) tous vaccins confondus

2. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 118 notifications d'effets indésirables ont été enregistrés dans la BNPV dont **33 nouveaux cas**. Au total **201** effets indésirables ont été listés.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=46)

Sur les 118 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 45 soit 38,1% étaient des interruptions de grossesse (41 fausses couches et 4 Mort In Utero). Pour 1 cas de FCS, 2 effets indésirables ont été listés (œuf clair + fausse couche spontanée).

Nous avons 13 nouveaux cas de FCS sur la période et 1 nouveau cas de MIU.

Les 41 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 18 SA (3 données manquantes).

Tableau 3. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=38)
[2SA – 4SA[1
[4SA – 6SA[12
[6SA – 8SA[6
[8SA – 10SA[7
[10SA – 12SA[2
[12SA – 14SA[3
[14SA – 16SA[3
[16SA – 18SA[2
[18SA – 20SA[2

Le délai moyen d'apparition était de 17,1 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 0 à 59 jours. Parmi les 41 FCS, 22 sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 14 cas sur 41, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité, maladie de Crohn, grossesse gémellaire). Pour les 27 autres cas, la présence ou l'absence de facteurs de risque n'était pas connue.

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 26 cas et d'une D2 dans 15 cas.

Les FCS sont très fréquentes en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Dans plusieurs cas, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

Quatre cas de mort in utero (MIU) ont été rapportés dont **1 nouveau cas sur la période.**

F 35-40 ans, D1, 15 jours après la vaccination, rupture des membranes et diagnostic d'une **MIU**, échographie normale le jour de la vaccination, hospitalisée pour un **accouchement prématuré par césarienne à 30SA**, naissance d'un enfant décédé, Anatomopathologie en cours du fœtus et placenta.

F 30-35 ans, D2, ATCD de MIU à 22 SA il y a un an, J7 post vaccination perte de sensation de mouvements fœtaux. Diagnostic d'une **MIU à 33 SA**. Anatomopathologie placentaire et autopsie fœtale en cours.

F 30-35 ans, D1, surpoids, J23 post vaccination, **MIU à 29 SA** avec un fœtus présentant une **anasarque** du pole céphalique et de l'abdomen avec impression de cordon court. Sérologie négative, autopsie fœtale en cours.

F 25-30 ans, D2, 38 SA, ATCD de FCS, J1 post vaccination, MIU sans précision.

Les Morts In Utero (MIU) surviennent pour 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. Le lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=8)

- Pathologies (n=6) :

Pas de nouveaux cas sur la période.

F > 40 ans, accouchement déclenché **prématurément (35 SA)** pour **trouble du rythme cardiaque fœtal** le jour de la vaccination. L'enfant se porte bien. Pas de thrombose du cordon ombilical.

F 30-35 ans, D1, obèse et alitée, prise en charge aux urgences pour embolie pulmonaire segmentaire le lendemain de la vaccination. Accouchement **prématuré (32 SA)** par césarienne du fait d'une **bradycardie fœtale**. L'enfant se porte bien.

F, avec allo-immunisation anti Jk2 et RH2, D1, prise en charge aux urgences 5 jours post vaccination, pour un accouchement par césarienne prématurément (33 SA), du fait d'une alloimmunisation sévère avec **anémie aigue in utero**. Enfant né avec une **maladie hémolytique, souffrance anoxique néonatale et défaillance multiviscérale, décès du nouveau-né**.

Il n'y a pas d'autre cas de ce type (activation d'une alloimmunisation) dans les bases nationale et mondiale de Pharmacovigilance avec les vaccins Covid19, ni avec d'autres vaccins. A ce jour, ce cas unique ne permet pas de conclure quant au rôle du vaccin.

- Malformations (n=2) :

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, 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^{ème} jour de son cycle.

1 nouveau cas :

F 25-30 ans, sans antécédent notoire, D1 à 3 SA + 2 jours, **malformation pulmonaire** diagnostiquée à 10 SA, interruption spontanée de grossesse.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (=147)

Tableau 4. 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	25	7	32
Affections du système nerveux	22	6	28
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	14	1	15
Affections gastro-intestinales	9	5	14
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	10	14
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	5	9
Affections cardiaques	3	4	7

Affections vasculaires	2	3	5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5	0	5
Affections oculaires	3	1	4
Affections psychiatriques	2	1	3
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	0	2
Affections du rein et des voies urinaires	0	2	2
Investigations	2	0	2
Actes médicaux et chirurgicaux	0	1	1
Affections des organes de reproduction et du sein	0	1	1
Affections du système immunitaire	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Infections et infestations	0	1	1
Total	99	48	147

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=6) :**

Pas de nouveaux cas sur la période.

Cinq cas d'embolie pulmonaire et 1 cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés.

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, non fumeuse, à 27 SA prise en charge en urgence, 13 jours après D1, pour douleur thoracique rétrosternale dyspnée d'apparition progressive (début : 9 jours après D1). Angioscanner des artères pulmonaires : **embolie pulmonaire bilatérale**. 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

F 30-35ans, sans antécédent notoire, D1, à 22 SA, sensation de malaise avec perte de connaissance et une dyspnée d'apparition brutale 4 jours après vaccin. Angioscanner : **Embolie Pulmonaire tronculaire bilatérale** avec retentissement sur les cavités droites. Traitement par Lovenox°.

F 30-35 ans, obèse et alitée, prise en charge aux urgences pour une **embolie pulmonaire** segmentaire le lendemain de la vaccination. **Accouchement prématuré (32SA)** par césarienne du fait d'une **bradycardie fœtale**. L'enfant se porte bien. Traitement par enoxaparine.

F 25-30 ans, sans antécédent notoire, D2, **25 SA**, hospitalisée le jour de la vaccination pour douleur thoracique. Angioscanner : **embolie pulmonaire**. NFS et plaquettes normales.

F 30-35ans, D1, hospitalisée pour **métrorragies** sur placenta praevia à **27 SA**, 4 jours post vaccination. NFS normale, coagulation normale, fibrinogène 6,6g/L (N : 2,5-4,5g/L), CRP 20mg/L (N < 5). Instauration d'un repos non strict et port de bas de compression.

Métrorragies abondantes avec **contractions utérines** après 37 jours d'hospitalisation. **Césarienne** en urgence avec naissance vivante à 32 SA. A la sortie de l'enfant, la mère présente une **bradycardie** (33 battements/min), arrêt cardio-vasculaire –diagnostic d'une **embolie pulmonaire massive** (thrombus massif dans le ventricule droit, oreillette droite, veine cave inférieure, petit thrombus dans le ventricule gauche. **Décès** de la patiente 2h après accouchement.

Facteurs de risque : obésité morbide (IMC 44,4), diabète gestationnel mal équilibré sous insulinothérapie, allitement prolongé.

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^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (3,4).

Sur 6 cas d'évènement thromboembolique, on note dans la moitié des cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, diabète et obésité. Dans 3 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble incompatible avec le rôle du vaccin : trop court dans 2 cas (le jour même et le lendemain) et relativement long (37 jours) dans 1 cas.

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

- Six cas de **tachycardie (1 nouveau cas grave sur la période)** ont été rapportés dont 3 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 évènement, 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. Facteurs 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.

F 30-35ans, 3^{ème} trimestre de grossesse, D1, sans ATCD notoire, **palpitations** ressenties le lendemain de la vaccination nécessitant un passage aux urgences. Amélioration en 24 heures.

- Trois cas d'**hypertension artérielle (1 nouveau cas grave)** ont également été signalés dont 2 graves (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.

F 35-40ans, D1, hospitalisation pour **HTA (16/11)** gravidique symptomatique (phosphènes, acouphènes, œdèmes) 5 jours post vaccination. Césarienne en urgence à 25 SA, 1 mois post vaccination pour **pré-éclampsie sévère**. Anatomopathologie placenta : malperfusion vasculaire, ischémie villositaire. Décès du nouveau-né à J40. Facteur de risque : obésité morbide, diabète gestationnel.

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

Pas de nouveaux cas.

F 30-35 ans, à 35 SA, 2 jours après vaccination Comirnaty® (D1), hospitalisation pour douleurs abdominales épigastriques associées à des vomissements. Scanner : **pancréatite aigüe**.

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

Contractions utérines (n=9) :

Neuf cas de contractions utérines post-vaccination ont été signalés dont **1 nouveau cas** sur la période.

F 20-25 ans, fin 6^{ème} 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.

F 25-30 ans, fin du troisième trimestre, D1, a présenté 7 heures après la vaccination des contractions utérines douloureuses et récurrentes. Guérison sans séquelles.

F 30-35 ans, deuxième trimestre de grossesse, D1, a présenté la nuit suivant la vaccination des contractions utérines douloureuses. Guérison sans complications.

F 35-40 ans, 7^{ème} mois de grossesse, D2, a présenté dans la soirée des contractions utérines associées à des vomissements. Guérison en 48 heures sans séquelles.

F 30-35ans, 29 SA, D1, a présenté 15 heures après la vaccination des **contractions utérines** douloureuses nécessitant une hospitalisation. Guérison en 4 jours sans séquelles.

F 30-35ans, 37 SA, D1, a présenté 5 heures après la vaccination des **nausées** et des **contractions utérines**. Aucune information sur l'évolution.

F 25-30ans, 32 SA, D1, a présenté des **contractions utérines** 14 jours post vaccination. Guérison sans séquelles.

F 25-30ans, 2^{ème} trimestre de grossesse, D1, a présenté des **contractions utérines** associées à des **céphalées et douleur au point injection**, 24 heures après la vaccination. Guérison sans séquelles en 24 heures.

F 30-35ans, 3^{ème} trimestre de grossesse, D1, **contractions utérines** 4 jours après la vaccination pendant 3 semaines. A la deuxième injection, à nouveau des contractions utérines intenses avec passage aux urgences pour menace d'accouchement prématuré.

Dans 7 cas sur 9, la chronologie était très suggestive (apparition en 30 minutes à 24h et régression dans les 48h) avec le rôle potentiel de la vaccination. Le lien entre la survenue de contractions utérines et le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.

- **Effets indésirables graves « affections du système nerveux » :**

Pas de nouveaux cas sur la période.

F 25-30 ans, à 35 SA, D1, hospitalisée pour vision floue, céphalées, acouphènes et phosphènes 14 jours après la vaccination. IRM cérébrale : **œdème cytotoxique** avec des signes d'hypotension intracrânienne évoquant une brèche méningée. NFS normal. Ponction lombaire : culture stérile, HSV négatif, VZV négatif, EBV négatif, adénovirus négatif, entérovirus négatif. Diagnostic : myélinolyse cetropontine ou **syndrome du leucoencéphalopathie postérieure réversible**, amélioration des symptômes après un blood patch.

3. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 14 notifications d'effets indésirables, dont 1 nouveau cas sur la période, 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 la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé de vacciner avec Astrazeneca les personnes de plus de 55 ans. Au total 16 effets indésirables ont été listés.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10)

Pas de nouveaux cas d'interruption de grossesse sur la période.

Sur les 14 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Vaxzevria®, 10 soit 71,4% étaient des interruptions de grossesse (9 fausses couches et 1 grossesse extra-utérine).

Les 9 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 5 et 10 SA.

Tableau 5. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=9)
[4SA – 6SA[1
[6SA – 8SA[4
[8SA – 10SA[3
[10SA – 12SA[1
[12SA – 14SA[0

Le délai moyen d'apparition était de 26,5 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 13 à 43 jours. Dans 1 cas sur 9, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (obésité). Pour les autres cas, souvent succincts, la présence ou non de facteurs de risque particuliers n'était pas précisée.

Les 9 FCS sont survenues après une 1^{ère} dose (D1) du vaccin.

Les FCS sont très fréquentes en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=2)

Nouveau cas :

F 40-45 ans, D1 à 14 SA, retard de croissance intra-utérin (RCIU) à 22 SA (8 semaines post-vaccination). À 27 SA, césarienne / **accouchement prématuré** pour anomalies du rythme cardiaque fœtal + **RCIU sévère**. Naissance d'un enfant de 850 g, avec maladie des membranes hyalines, persistance du canal artériel, puis hémorragie pulmonaire. Décès à moins de 48h de vie. Facteurs de risque : trouble valvulaire cardiaque, exposition aténolol + tabac, ATCD obstétricaux : naissances de 2 enfants avec RCIU, 2 FCS.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)

Pas de nouveaux cas sur la période.

Tableau 6. Effets indésirables chez la mère

SOC	EI cumulés d'effets indésirables chez la mère		
	EI non graves	EI graves	Total
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	2	2
Affections vasculaires	0	1	1
Total	0	4	4

Détail du cas grave « affections vasculaires »

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

4. Vaccin Spikevax® Moderna

A ce jour, 18 cas « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 34 effets indésirables listés.

Il y a eu 7 cas supplémentaires rapportés sur la période.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=9)

Sur les 18 notifications d'effets indésirables avec Spikevax®, 7 soit 38,9% étaient des interruptions de grossesse (4 FCS et 3 morts in utero). Pour 1 cas, il y a eu 3 effets indésirables listés (hypokinésie fœtale + infarctus placentaire + MIU).

Il y a 3 nouveaux cas de FCS sur la période et pas de nouveaux cas de MIU.

Les 3 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 6 et 11 SA (1 donnée manquante).

Tableau 7. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=3)
[6SA – 8SA[2
[10SA – 12SA[1

Le délai moyen d'apparition était de 28 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 6 à 55 jours. Dans 2 cas sur 4, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité).

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 1 cas et d'une D2 dans 3 cas.

Détails des 3 MIU :

F 25-30ans, sans ATCD particulier, D1 à **24SA**, hospitalisée devant une hypokinésie fœtale 8 jours post vaccination. **Mort IntraUtérine (MIU)** avec **infarctus multiple du placenta** 15 jours post vaccination. Autopsie en cours.

F 30-35 ans, D1, **MIU** 11 jours après la vaccination, 23 SA. Placenta parti en anatomopathologie.

F 30-35ans, surpoids, D1, **MIU à 22 SA + 2 jours** avec un fœtus qui présente un décollement sous cutané important. Anatomopathologie en cours.

Cytologie sanguine normale sauf PNN à 10.890 giga/L [1.500 – 7.000] et Lymphocytes à 1.460 giga/L [1.500–4.000] ; Ac anti-cardiolipides IgG à 14.5UI/ml [< 13.6] ; CRP à 5.9mg/L [< 3.0] ; TSH à 0.190 mUI/L [0.358 – 3.740].

Les morts in utero surviennent chez 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. A ce jour, le lien entre cette MIU et la vaccination ne peut être établi.

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=1)

Pas de nouveaux cas sur la période.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=24)

Tableau 8. 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	11	2	13
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	4	6
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	2	2
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Investigations	1	0	1
Affections gastro-intestinales	1	0	1
Total	16	8	24

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

F 30-35ans, métier physique, D1, ATCD de purpura rhumatismal, 16 SA, **contractions utérines** 3 jours post vaccination et **décollement prématuré** avec hématome du placenta 18 jours post vaccination. Mise au repos.

Nouveau cas :

F 30-35 ans, 3^{ème} trimestre de grossesse, D1, contractions utérines douloureuses et récurrentes à J2 post-vaccination pendant 24 heures, évolution favorable.

5. Vaccin Covid-19 Janssen

Aucun cas enregistré dans la BNPV

6. 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 2nd trimestre de grossesse et que Comirnaty® (Pfizer) est plus utilisé que Spikevax® (Moderna).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les fausses couches spontanées (FCS), sans autre effet indésirable associé (notamment réactogénicité). Il s'agit d'un événement 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 près d'un tiers des cas, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans.

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

Sept Morts in Utero ont été rapportées, 4 Comirnaty® et 3 Spikevax®. Les morts in utero surviennent chez 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. **A ce jour, le lien entre ces MIU et la vaccination ne peut être établi.**

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

Il n'y a pas eu de nouveaux cas d'**effet indésirable thromboembolique grave** post vaccination sur la période. Le nombre de cas reste donc de 7 (6 avec Comirnaty et 1 avec Vaxzevria).

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^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). L'incidence de ces événements 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). Sur 7 cas d'évènement thromboembolique (6 Comirnaty® et 1 Vaxzevria®), on note dans 4 cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, antécédent de thrombose, diabète et obésité. Dans 2 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble trop court pour impliquer le vaccin (le jour même et le lendemain). Dans 1 cas, le délai d'apparition est à l'inverse relativement long (37 jours).

Deux nouveaux cas de contractions utérines (1 Comirnaty® et 1 Spikevax®) ont été rapportés portant à 10 le nombre de cas de **contractions utérines douloureuses** post-vaccination (9 Comirnaty® + 1 Spikevax®) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 24h et régression dans les 48h) pour 8 cas sur 10. Une étude sur 539 femmes enceintes rapporte un taux de contractions utérines post vaccination de 1,3% après la 1^{ère} dose et de 6,4% après la 2^{nde} (11). Dans notre suivi, les cas sont survenus en majorité après la 1^{ère} dose. **Le lien avec le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.**

Un cas d'allo-immunisation et maladie hémolytique du nouveau-né a été rapporté avec Comirnaty®. Il n'y a pas d'autre cas de ce type dans les bases nationale et mondiale (Vigibase°) de Pharmacovigilance avec les vaccins contre la Covid19, ni avec d'autres vaccins. A ce jour, **ce cas unique ne permet pas de conclure quant au rôle du vaccin.**

IV. Résultats « Cas allaitement »

Au total, 27 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 19 avec Comirnaty®, 5 avec Vaxzevria®, 3 avec Spikevax® et aucun avec le vaccin Janssen ; correspondant à 53 évènements. La répartition de ces signalements est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Données générales des cas « allaitement »

	Sur la période	Cumulatif	%
Nb total de cas allaitement	6	27	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	2	14	52 %
Nombre de cas graves	2	6	22 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	4	14	52 %
<i>PS</i>	2	13	48 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	2	5	19 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	2	11	41 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	2	11	41 %

Les 11 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 29 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus (69%). Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. Il n'y a pas eu d'évènements graves chez la mère allaitante sur la période du rapport. L'ensemble des cas rapportés sur cette période concernaient le vaccin Comirnaty®. A noter un cas de ménorragie survenant chez une femme en aménorrhée depuis 2 ans (allaitement prolongé) le lendemain de la première dose de Comirnaty®. D'après le dernier rapport (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/30/20210729-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vf-2.pdf>) les troubles menstruels font l'objet d'un suivi spécifique avec les vaccins à ARNm.

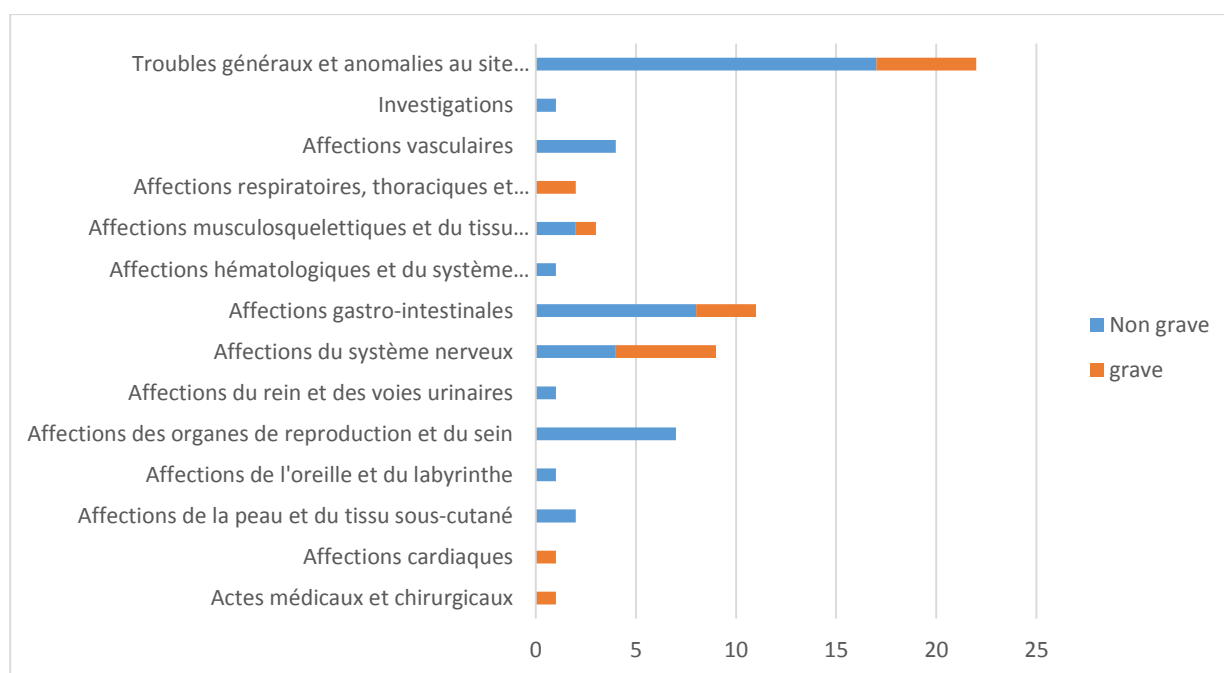


Figure 2 : Effets indésirables (SOC) cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus

Les effets rapportés chez l'enfant allaité sont assez hétérogènes, non graves en majorité (64%) et avec des délais de survenue variables (de quelques heures à 14 jours) après la vaccination maternelle. Huit de ces cas concernaient des effets survenant après la D1, 2 après la D2 et le nombre de doses était inconnu dans un cas. Deux cas graves ont été rapportés sur cette période et concernaient la survenue d'un effet indésirable chez un enfant allaité (cf détails ci-dessous).

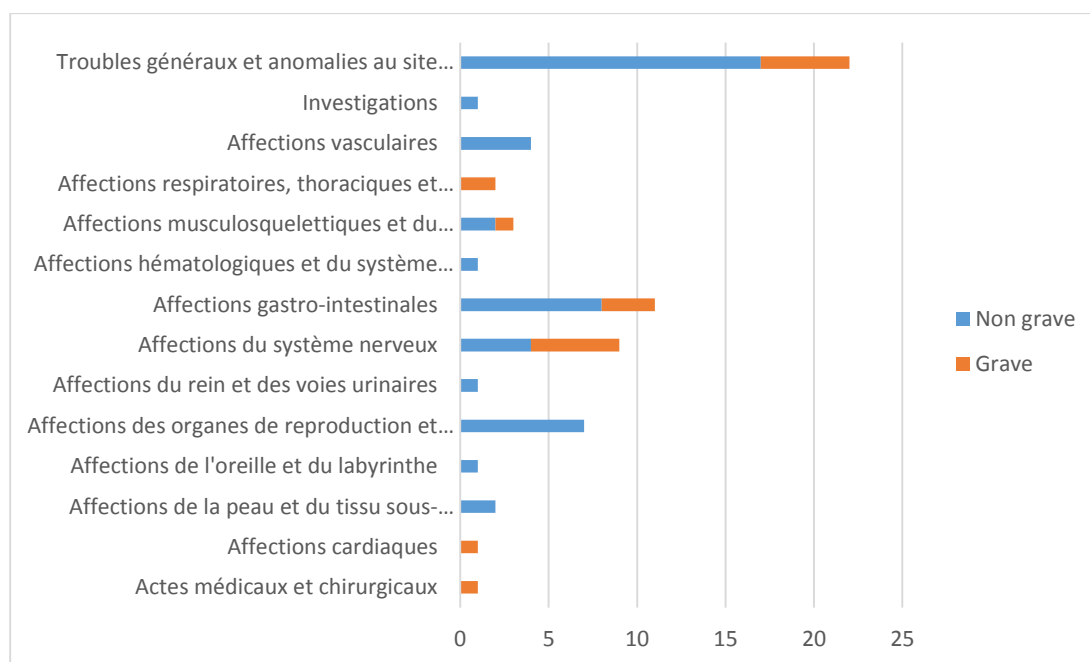


Figure 3 : Effets indésirables cumulatifs (SOC) chez l'enfant allaité tous vaccins confondus

1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

2 cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités sur la période du rapport, tous les 2 jugés graves :

- Nourrisson ayant présenté, le lendemain de la vaccination de sa maman (D1), de la fièvre > 39° et une convulsion hyperthermique. Enfant hospitalisé, pas de cause infectieuse retrouvée
- Enfant de 2 ans, présentant une fièvre à 41 ° le lendemain de la vaccination de sa maman (D1). La mère ne déclare aucun effet indésirable notamment pas de fièvre. Consultation en pédiatrie et prescription de paracétamol. L'évolution est favorable en 24 heures.

1.2 Effets sur la lactation

- Patiente de 25 à 30 ans, allaitement exclusif d'un nourrisson de 2 mois. Trois heures après la première dose, arrêt total de la lactation. Retour à la normale 6 jours plus tard mais la patiente a arrêté l'allaitement à ce moment-là.
- Baisse notable de la production de lait le lendemain de la vaccination (nombre de doses inconnu) chez une femme de 30 à 35 ans rapportant la nécessité de recourir pour la première fois à un biberon de lait artificiel, et ce malgré un allaitement bien installé (âge de l'enfant non précisé). La patiente rapporte également une fatigue très intense pendant 24h.

2. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Aucun cas rapporté sur la période du rapport avec ce vaccin.

3. Vaccin Spikevax® Moderna

Aucun cas rapporté sur la période du rapport avec ce vaccin

4. Discussion effets indésirables « allaitement »

Au total 11 enfants âgés de 2 mois à 2 ans ont présenté des effets indésirables après la vaccination maternelle. Les effets rapportés étaient variés (troubles généraux, affections de la peau ou affections gastro intestinales) sans lien établi avec cette dernière. Les données sur cette période et depuis le début du suivi ne permettent pas de retenir de signal particulier.

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 (5,6).

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 (7).

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 (8).

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 (8).

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) (9), rapporte 35691 femmes exposées aux vaccins à ARNm aux USA, à peu près à parts égales entre les vaccins de Pfizer et Moderna.

Les évènements 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 évènements.

Au 6 juillet 2021, plus de 130 000 grossesses ont été signalées dans le cadre du bilan de santé post-vaccination V-safe des CDC (10). Sur la base des informations limitées rapportées par les femmes, aucun signal de sécurité spécifique n'a été observé.

Une seule étude comparative est disponible (11). Il s'agit d'une étude de cohorte (présentée comme une étude cas/témoin) comparant la survenue de certains effets indésirables, par l'envoi d'un auto-questionnaire, entre un groupe de femmes enceintes (= 539) ayant reçu 2 doses de vaccin Comirnaty, entre 2 et 40 semaines de grossesse, et un groupe de femmes non enceintes (= 260) vaccinées sur la même période. Les effets indésirables non spécifiques à la grossesse (réactogénicité, paresthésies...) n'étaient pas plus importants chez les femmes enceintes à l'exception des paresthésies après la D2. Le taux de complications obstétricales chez les femmes enceintes (rupture prématurée des membranes, contractions utérines...) était faible. Le pourcentage de femmes enceintes ayant présenté des contractions utérines après la seconde dose étaient plus importantes qu'après la première dose (6,4 % *versus* 1,3 %) sans complications associées. Une analyse en sous-groupe limitée aux femmes enceintes, en fonction du trimestre de vaccination (76 à T1, 193 à T2 et 121 à T3) ne montre pas de différence à l'exception des contractions utérines plus fréquentes chez les femmes recevant la D2 à T3. Les issues de grossesses connues pour 57 patientes ne rapportent pas d'éléments inquiétants, notamment pas de mort foetale ou néonatale.

Les résultats de cette étude bien que peu robuste méthodologiquement (auto questionnaires, comparaison à des femmes non enceintes, petits effectifs) sont concordants avec les données du registre V-Safe et n'indiquent pas d'éléments inquiétants.

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 retrouvé que des données observationnelles. Un suivi prospectif de femmes allaitantes vaccinées par Comirnaty® a été réalisé en Israël (12) : 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^{ère} dose. Aucun évènement 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^{ère} dose et 62% après la 2^{ème} (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.

Une large cohorte de femmes allaitantes vaccinées par vaccin ARNm plus de 2 jours avant le remplissage d'un questionnaire (n=4455 dont 5411 (54,2%) en allaitement exclusif) a évalué l'impact des vaccins sur l'allaitement maternel et/ou les capacités d'expression de lait (13). Les principaux résultats sont les suivants :

- Symptômes maternels de type réactogénicité plus fréquents après la seconde dose (< 0.001)
- Seulement 77 femmes (1,7%) ont rapporté un impact négatif sur l'allaitement
- Concernant la production de lait, 90,1 % (n = 3 898) n'ont signalé aucun changement sur la production de lait, 3,9 % (n = 168) ont signalé une augmentation (n = 168) et 6,0 % (n = 258) une diminution de la production de lait.
- Analyses bivariées, retrouvant une association significative entre l'impact négatif sur l'allaitement et la dose de vaccin (1,3 % pour la première dose contre 2,3 % pour la seconde, p = 0,015), mais pas le type de vaccin (1,4 % pour Pfizer contre 2,3 % pour Moderna, p = 0,059). Après ajustement, un impact négatif sur la lactation était plus fréquent après la seconde dose, en présence de symptômes chez l'enfant et en cas d'allaitement mixte
- 303 mères soit 7.1% ont rapporté au moins 1 symptôme chez leur enfant

Cette étude reposant sur des données assez subjectives ne permet aucune conclusion quant à l'impact de la vaccination sur l'allaitement.

VI. Conclusion

La majorité des effets indésirables rapportés concerne Comirnaty® qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes à partir du 2nd 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 30% des cas.

Il n'y a pas de signal retenu à ce jour avec la vaccination chez les femmes enceintes mais certains effets indésirables tels que les effets thromboemboliques, les morts in utero et les cas de contractions utérines sont à surveiller.

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature. Les effets rapportés sur la lactation sont assez hétérogènes et en faible pourcentage dans une étude peu robuste méthodologiquement. Un lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

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 et allaitante.

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. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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;
10. CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
11. Short-term outcome of pregnant women vaccinated by BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine - Bookstein Peretz - - Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23729>
12. 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;
13. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krusch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 9 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2021.0079>
14. 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.
15. 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.
16. 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;

17. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature*. 9 mars 2021;591(7849):193-5.
18. 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.
19. 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.
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Balicer R, Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Pregnancy [Internet]. 2021 [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-665725/v1>
31. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 12 juill 2021;
32. Beharier O, Mayo RP, Raz T, Sacks KN, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest* [Internet]. 20 mai 2021 [cité 9 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/150319>

33. Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 13 mai 2021;
34. 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>
35. Zdanowski W, Waśniewski T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines*. 19 juin 2021;9(6):675.
36. 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).
37. Guida M, Terracciano D, Cennamo M, Aiello F, La Civita E, Esposito G, et al. COVID-19 Vaccine mRNA BNT162b2 Elicits Human Antibody Response in Milk of Breastfeeding Women. *Vaccines*. juill 2021;9(7):785.
38. Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, de Groot CJM, Pajkrt D, Korosi A, et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *J Hum Lact*. 27 juin 2021;08903344211027112.

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 (14–16) 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^{ème} 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) (15).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (14,15)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (16)
- inclusion d'une méta analyse avec comparaison externe (16)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (17–19). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (20–29).

Tableau 10. 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> (15)	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>Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I² = 76%; 5 études</p> <p>Pré-éclampsie OR=1.33 (1.03 to 1.73) I² = 31%; 13 études</p> <p>Diabète gestationnel OR = 1.03 (0.76 to 1.39) I² = 54%; 13 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR=.89 (0.52 to 1.53) I² = 55%; 5 études</p> <p>Césarienne OR=1.00 (0.82 to 1.23) I²=78 % ; 22 études</p>	<p>Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I² = 64%; 18 études</p> <p>Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I² = 85% ; 2 études</p>	<p>Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to 3.53) I² = 8%; 3 études</p> <p>Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I² = 0%; 5 études</p>	<p>Mort <i>in utero</i> (20^{ème} semaines de grossesse ou plus)</p> <p>OR 2.11 (1.14 to 3.90) I² = 24%; 6 études</p>
Chmielewska B <i>et al.</i> (16)	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 publication détecté	<p>Décès maternels OR 1.37 (1.22-1.53) I² 0%; 2 études</p> <p>Diabète gestationnel OR 1.01 (0.86-1.19) I² =45%, 6 études</p> <p>Hypertension OR 1.16 (0.75-1.79) I²=81 % ; 6 études</p>	<p>Prématurité (< 37semaines) OR= 0.94 (0.87-1.02) I²=75 % ; 15 études</p> <p>Prématurité (< 34 semaines) OR= 0.76 (0.42-1.36) I² = 85 % ; 4 études</p> <p>Prématurité (< 32 semaines) OR=0.95</p>	<p>Décès néonataux OR 1.01 (0.38-2.67) I² 85%; 3 études</p> <p>Score d'Apgar à 5 min < 7 OR 1.15 (0.62-2.15) I² 44 %; 4 études</p> <p>Admission en réanimation</p>	<p>Mort <i>in utero</i> OR 1.28 (1.07-1.54), I²=63% ; 12 études</p>

						<p>Prise en charge chirurgicale de la grossesse extra utérine OR 5.81 (2.16–15.6) I² 26% ; 3 études</p> <p>Césarienne OR 1.03 (0.99–1.07) I²=46% ; 7 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR 1.02 (0.87–1.19) I²=0% ; 2 études</p>	<p>(0.64–1.39) I²=90 % ; 6 études</p> <p>Prématurité (< 28 semaines) OR 0.84 (0.46–1.53) I²=57 % ; 3 études</p> <p>Poids de naissance < 2500g OR 0.99 (0.90–1.08) I²=0% ; 3 études</p>	<p>néonatale OR 0.90 (0.80–1.01) I²= 0% ; 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), I² = 0% ; 3 études</p> <p>Poids de naissance MD = -124.16 (-260.54, 12.22; p = 0.07) I² = 0%, 3 études</p>		

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 récente étude observationnelle comparative (10 861 femmes enceintes vaccinées matchées sur plusieurs critères dont l'âge et le trimestre de grossesse à 10 861 femmes enceintes non vaccinées) réalisée en Israël (30) suggère que l'efficacité des vaccins à ARNm est similaire chez les femmes enceintes et dans la population générale. L'efficacité contre l'infection documentée était de 96% et de 97 % contre l'infection symptomatique 7-56 jours après la deuxième dose de vaccin. Ces résultats sont en adéquation avec une étude préalable portant sur un plus petit effectif de femmes enceintes ayant reçu une seule dose (31)(31). Cette cohorte rétrospective sur registre israélien portant sur des femmes enceintes vaccinées avec une 1^{ère} dose entre 19/12/2020 et 28/02/2021 matchées avec des femmes non vaccinées rapportait un risque moindre de COVID chez les femmes vaccinées mais avec une différence de risque absolue faible.

Une transmission des anticorps neutralisant maternels au nouveau-né *via* le placenta a été observée sans que l'on puisse conclure à une protection (32,32–35)..

Un passage d'anticorps anti-COVID a été mis en évidence dans le lait durant les 6 semaines après la 1^{ère} dose : les IgA ont été mis en évidence à partir de la 2^{ème} semaine, et les IgG 4 semaines après la 1^{ère} dose (soit une semaine après la 2^{ème} 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 (36). D'autres études sont en faveur de transfert d'anticorps dans le lait maternel après le vaccin, il s'agit d'études de petits effectifs avec le plus souvent des délais de suivi assez court, sans conclure quant à la protection éventuelle conférée (37,38).