

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

Focus N°1 : Analyse des cas de contractions utérines post-vaccination Covid19 chez les femmes enceintes

08/10/2020 au 06/01/2022

CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse
Réalisé avec l'expertise de la maternité des Hospices Civils de Lyon



Les contractions utérines sont fréquentes au cours de la grossesse et notamment au cours du 3^{ème} trimestre (1). Les principales causes identifiées de contractions et plus spécifiquement d'accouchement prématuré sont : l'âge (< 18 ans ou > 35 ans), la consommation de tabac ou de toxiques, un niveau socio-économique bas, le travail pénible, les grossesses rapprochées, les enfants à charge, les longs trajets quotidiens, les grossesses multiples, les malformations utérines, les antécédents de contractions... (2). Les infections urinaires ou vaginales, une rupture des membranes, la fièvre ont également été associés à un risque augmenté de contractions utérines (2).

Au cours du suivi national de pharmacovigilance des vaccins covid19, plusieurs cas de contractions utérines ont été rapportés avec Comirnaty[®] et Spikevax[®] dont la chronologie était souvent compatible avec le rôle du vaccin dans la survenue de ces contractions. Nous avons donc réalisé une analyse particulière de ces cas.

Description des cas

Au total, 29 cas de **contractions utérines** post-vaccination ont été recueillis avec 24 cas après vaccination par Comirnaty[®] et 5 par Spikevax[®].

Table 1. Description des cas de contractions utérines

		Comirnaty°		Spikevax°	
		Nombre	%	Nombre	%
Age maternel	[20-25ans[3	13%	0	-
	[25-30ans[8	33%	3	60%
	[30-35ans[7	29%	2	40%
	[35-40ans[5	21%	0	-
	[40-45ans[1	4%	0	-
Dose	D1	12	50%	3	60%
	D2	11	46%	2	40%
	Non précisée	1	4%	0	-
Délai d'apparition	≤ 3 jours	19	79%	5	100%
	> 3 jours	5	21%	0	-
Durée	[0-24 h[0	-	0	-
	[24-48 h[4	17%	3	60%
	[48-72 h[6	25%	0	-
	[72-96 h]	3	13%	0	-
	> 96 h	2	8%	0	-
	Inconnue	9	38%	2	40%
Période de grossesse	2em trimestre	12	50%	2	40%
	[16-19SA]	1		2	
	[20-24SA]	4			
	[25-28SA]	2			
	non précisé	5			
	3em trimestre	11	46%	3	60%
	[29-32SA]	5		0	
	[33-36SA]	1		1	
	[37-41SA]	2		1	
	non précisé	3		1	
	Non précisée	1	4%	0	-
	Réintroduction +		1	4%	0

Parmi les 24 cas Comirnaty° :

- Dans 13 cas, la chronologie était très compatible (survenue dans les 3 jours suivant la vaccination et régression dans les 4 jours) avec le rôle du vaccin et il n'y avait pas de facteurs de risque de contractions notifiés. Les notifications sont toutefois très souvent succinctes.
- Dans 4 cas un facteur de risque connu de contractions utérines était présent :

- 3 cas d'épisode infectieux suspecté associés (1 cas d'hématurie, 1 cas de mise sous amoxicilline et 1 cas de troubles digestifs prolongés)
- 1 cas de placenta prævia avec survenue de contractions utérines également avant vaccination
- Dans 4 cas, la chronologie n'était pas compatible (survenue plus d'une semaine après vaccination et/ou durée des contractions prolongée).
- Dans 1 cas, le délai d'apparition était de 6 jours, donc plus tardif que pour la majorité des cas, et a évolué vers un accouchement à 22 SA et mort néonatale. Nous allons demander des informations supplémentaires pour ce cas (anatomopathologie et autres explorations) qui est le seul cas d'évolution défavorable.
- Dans 2 cas, les contractions utérines sont survenues à 37 et 38 SA de grossesse, période attendue d'accouchement. La survenue de contractions étant possiblement physiologique à ce terme, ces cas sont difficiles à interpréter.

Sur ces 24 cas, 9 ont nécessité une hospitalisation de la patiente et 7 femmes ont reçu un traitement tocolytique.

Pour les 5 cas Spikevax° :

- Dans 3 cas, la chronologie était très compatible (survenue dans les 3 jours suivant la vaccination et régression dans les 48 heures) avec le rôle du vaccin et il n'y avait pas de facteurs de risque de contractions notifiés.
Pour une femme, une anomalie du rythme cardiaque fœtal associée aux contractions 24h après vaccination a conduit à une césarienne en urgence à 33 SA (enfant de 2150 g) avec une évolution favorable.
- Dans 1 cas, un facteur de risque connu de contractions utérines était présent : surmenage, travail de nuit...
- Dans 1 cas, les contractions utérines sont survenues à 37 SA de grossesse, période de terme de grossesse avec possible survenue normale de contractions et d'un accouchement.

Sur ces 5 cas, 2 ont nécessité une hospitalisation de la patiente et 1 femme a reçu un traitement tocolytique.

Discussion/Conclusion

Le nombre de cas de contractions utérines chez les femmes enceintes post-vaccination est faible. Il est plus élevé avec Comirnaty[®] mais ceci paraît normal puisque ce vaccin a été le plus utilisé chez les femmes enceintes. Dans plus de la moitié des cas (16 sur 29), le rôle du vaccin semble possible compte tenu de la chronologie et de l'absence d'autres facteurs de risque de contractions utérines. Pour les autres, des facteurs de risque étaient présents ou la chronologie n'était pas en faveur du rôle du vaccin.

Ces contractions utérines ont été de courte durée et ont évolué favorablement dans la majorité des cas. Dans 1 cas, l'évolution a été défavorable (déclenchement d'accouchement à 22 SA) mais le délai d'apparition était plus long que dans les autres cas.

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé de données concernant la survenue de contractions utérines après vaccination par d'autres vaccins non vivants comme par exemple celui de la grippe (3), largement utilisé chez les femmes enceintes. Par ailleurs, les études pharmacoépidémiologiques évaluant les risques de la vaccination antigrippale n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de prématurité.

Les études sur les femmes enceintes vaccinées contre la Covid19 se sont rarement intéressées au risque de contractions utérines. Une étude sur 539 femmes enceintes vaccinées (4) rapporte des taux de contractions utérines de 1,3% après la 1^{ère} dose (D1) et 6,4% après la D2. Une autre étude comparant les effets indésirables chez 202 femmes enceintes vaccinées et 104 femmes enceintes non vaccinées n'a pas observé de risque augmenté de contractions chez les vaccinées par rapport aux non vaccinées (5). Ces études, peu robuste méthodologiquement et de faible effectif, ne permettent pas d'exclure un risque faible de contractions utérines. En effet, la première n'est pas comparative et la seconde repose sur des auto-questionnaires et inclue un nombre de femmes trop faible pour étudier un effet indésirable peu fréquent. Néanmoins, une étude portant sur un grand nombre de femmes enceintes vaccinées (n=10 064) n'a pas retrouvé de risque augmenté d'accouchement prématuré ; ce dernier pouvant être une conséquence de contractions utérines (6).

Dans la base mondiale des données de Pharmacovigilance, Vigibase[®], nous avons trouvé 37 cas de contractions utérines après vaccination contre la Covid19 (vaccins ARNm) émanant d'autres pays que la France ainsi que plus de 160 cas de travail prématuré. Les données dans Vigibase[®] sont trop succinctes pour pouvoir être analysées (délai d'apparition, durée... non précisés).

Quelques hypothèses peuvent être évoquées quant au mécanisme éventuel de survenue de contractions en post-vaccination :

- Les contractions utérines pourraient être favorisées par le stress lié à l'acte vaccinal. Des études ont montré que le stress, l'anxiété pouvaient être à l'origine de contractions utérines et travail prématuré (7-8).
- Le mécanisme pourrait également être indirect c'est-à-dire lié à une réaction inflammatoire ou encore à l'hyperthermie induites par le vaccin. Une réaction inflammatoire systémique peut conduire à un risque augmenté d'accouchement prématuré (9). Les cytokines produites lors de la réaction inflammatoire activent la

sécrétion de substances ocytociques telles que les prostaglandines (10). De même la fièvre pourrait induire des contractions utérines chez certaines patientes (11).

Pour conclure, il semble qu'il y ait un lien possible entre la survenue de contractions utérines et la vaccination Covid19 (vaccins ARNm). Le nombre de cas de contractions utérines rapportés reste très faible et parmi ceux pouvant être en lien avec la vaccination, l'évolution a été favorable en 1 à 3 jours. De ce fait, ce signal potentiel ne remet, en aucun cas, en cause le bénéfice de la vaccination chez les femmes enceintes.

Dans l'hypothèse d'un rôle favorisant de la fièvre (induite par le vaccin) dans la survenue de ces contractions, il semble important de conseiller la prise de paracétamol (à posologies usuelles) aux femmes enceintes en cas d'hyperthermie post-vaccinale. Le repos, si possible, dans les jours suivant la vaccination peut également être recommandé.

Bibliographie

1. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Paul RH, Dombrowski MP, Thurnau G, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.* 2002; 346(4):250-5.
2. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016; 45(10):1213-30.
3. Juvet LK, Robertson AH, Laake I, Mjaaland S, Trogstad L. Safety of Influenza A H1N1pdm09 Vaccines: An Overview of Systematic Reviews. *Front Immunol.* 2021; 12:740048.
4. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2021;58(3):450- 6
5. Bleicher I, Kadour-Peero E, Sagi-Dain L, Sagi S. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine.* 22 oct 2021;39(44):6535 - 8
6. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, Boyce TG, Daley MF, Fuller CC, Getahun D, Irving SA, Jackson LA, Williams JTB, Zerbo O, McNeil MM, Olson CK, Weintraub E, Kharbanda EO. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 7;71(1):26-30. doi: 10.15585/mmwr.mm7101e1. PMID: 34990445; PMCID: PMC8735559.
7. Omer H, Everly GS Jr. Psychological factors in preterm labor: critical review and theoretical synthesis. *Am J Psychiatry.* 1988; 145(12):1507-13.
8. Vendittelli F, Lachcar P. Menace d'accouchement prématuré, stress, soutien psychosocial et psychothérapie: revue de la littérature [Threat of premature labor, stress, psychosocial support and psychotherapy: a review of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002; 30(6):503-13.
9. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994; 6(1):7-18.
10. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Norwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol.* 2005; 57(4):349-66.
11. Egloff C, Sibiude J, Couffignal C, Mandelbrot L, Picone O. Causes and consequences of fever during pregnancy: A retrospective study in a gynaecological emergency department. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020; 49(9):101899.