

**Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes**

**Focus N°2 :  
Vaccination Covid-19 et Procréation Médicale Assistée (PMA)  
Points sur les données de Pharmacovigilance**

*08/10/2020 au 19/02/2022*

## Déclarations d'intérêt

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

## I. Contexte

L'agence de biomédecine (ABM) recommande une vaccination anti COVID-19 avant l'initiation d'une procréation médicalement assistée (PMA)<sup>1</sup>, en respectant dans la mesure du possible un délai d'au moins une semaine entre la 2<sup>ème</sup> injection et le début des traitements ou le recueil des spermatozoïdes. Pour les personnes engagées dans un processus de vaccination au moment de la PMA, l'ABM préconise soit de décaler temporairement la PMA pour finaliser la vaccination, soit dans de rares cas de situation urgente, de retarder l'injection vaccinale. Ces recommandations sont régulièrement actualisées. La dernière version de la recommandation est en date du 27 juillet 2021 et a été validée par le Haut Conseil de la santé publique après avoir été saisi par la DGS.

L'Agence de biomédecine s'interroge suite à des échanges de messages entre professionnels de santé sur une éventuelle perte de chance de procréer via une procédure de procréation médicalement assistée suite à une vaccination Covid-19.

Nous avons donc envisagé de faire un point sur les cas d'effet indésirable après vaccination Covid-19, en lien avec une PMA, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

## II. Description des notifications de Pharmacovigilance

### 1. Description générale

Nous avons identifié 28 cas d'effets indésirables avec impact sur la PMA déclarée entre le 08/10/2020 et le 19/02/2022. La méthode d'extraction des données est précisée en annexe 1.

Ils ont été rapportés par les patientes dans 21 cas (75%) et le médecin généraliste pour les autres cas (25%).

Les femmes étaient âgées en moyenne de  $32,3 \pm 4,3$  ans.

### 2. Médicaments

Le vaccin imputé était Comirnaty dans 25 cas (89%) et Spikevax dans 3 cas (11%).

Les effets indésirables sont survenus à part égale après une 1<sup>ère</sup> ou une 2<sup>ème</sup> dose de vaccin, et dans 1 cas sur 7 après le rappel (R1). Chez 5 patientes, l'effet indésirable est survenu à plusieurs reprises lors de différentes injections (réintroduction positive).

**Tableau 1.** Dose lors de la survenue de l'effet indésirable

Dose de vaccin	Nombre de cas
D1	9
D2	10
D1 et D2	3
R1	2
D1 + D2 + R1	1
D2 + R1	1
Inconnue	2

### 3. Effets indésirables

#### 3.1. Types d'effets indésirables

Les effets indésirables déclarés sont :

- principalement des **troubles menstruels** (79 %):
  - Retard de règles : 14 cas
  - Métrorragies : 5 cas
  - Spotting intermenstruel : 1 cas
  - Troubles menstruels sans précision (dont 1 avec récurrence de Basedow) : 2 cas
- **Baisse du taux d'AMH** (hormone antimüllérienne) (3 %) : 1 cas
- des **effets indésirables pendant des grossesses obtenues par PMA** (18 %):
  - Fausse couche spontanée : 3 cas
  - Prématurité et mort néonatale : 1 cas
  - Malformation cérébrale : 1 cas

Tableau 2. Description des effets indésirables

Tranche d'âge	Facteur de risque (autre que l'hypofertilité)	Vaccin	effet	délai apparition (jours)	Dose	Evolution	délai guérison
40 - 44		Comirnaty	Retard de règles		D1	Rétablie	15 jours
35 - 39		Comirnaty	Retard de règles			Rétablie	5 jours
25 - 29		Comirnaty	Retard de règles	3	D2	Inconnue (déclaration à 10 jours de retard de règles)	
41 - 44		Comirnaty	Retard de règles		D2	Inconnue (déclaration à 3 mois de retard de règles)	
35 - 39		Comirnaty	Retard de règles		R1	Rétablie	7 jours
30 - 34		Comirnaty	Retard de règles	120	D2	Inconnue (déclaration à 4 mois de retard de règles)	
45 - 49		Comirnaty	Retard de règles		D1	Rétablie	17 jours
25 - 29		Comirnaty	Retard de règles			Rétablie	1,5 mois
25 - 29	Covid-19 J3 post vaccin	Comirnaty	Retard de règles	4	D2	Inconnue (déclaration à 1 semaine de retard de règles)	
30 - 34		Comirnaty	Retard de règles		D2	Rétablie	1 mois
40 - 44		Comirnaty	Retard de règles	20	D1 + D2	Inconnue (déclaration à 1 semaine de retard des règles)	
30 - 34		Comirnaty	Retard de règles	10	D2	Rétablie	3 mois
35 - 39		Comirnaty	Retard de règles + endomètre à 5-6 mm au lieu de 7 (retard PMA)		D2	Amélioration en cours	4 mois
30 - 34		Spikevax	Retard de règles	8	D2	Rétablie	23 jours

Tranche d'âge	Facteur de risque	Vaccin	effet	délag apparition (jours)	Dose	Evolution	délag guérison
30 - 34		Comirnaty	Métrorragies	2h	D1 + D2	Inconnue (déclaration à 1,5 mois du début des signes)	
		Comirnaty	Métrorragies	1	D1	Inconnue (déclaration à 1 semaine du début des signes)	
25 - 29		Comirnaty	Métrorragies	8	D1	Inconnue (déclaration à 1 semaine du début des signes)	
30 - 34		Comirnaty	Métrorragies	0,5	D2	Rétablie	4 jours
40 - 44	Récidive Hashimoto depuis D1	Spikevax	Métrorragies	1	D1 + D2 + R1	Inconnue (déclaration le jour du début des signes)	
30 - 34		Spikevax	Spotting intermenstruel	1	D2 + R1	Amélioration en cours	7 jours
35 - 39		Comirnaty	Troubles menstruels, Récidive maladie Basedow, retard PMA	16	D1	Inconnue (déclaration à 4 jours après diagnostic)	
35 - 39		Comirnaty	Troubles menstruels	18	D1	Inconnue (déclaration à 2 mois du début des signes)	
30 - 34		Comirnaty	FCS à 7 SA	4	R1	Rétablie avec séquelles	
35 - 39		Comirnaty	FCS à 16 SA	3	D1	Rétablie avec séquelles	
35 - 39		Comirnaty	FCS à 13 SA	6	D1	Rétablie avec séquelles	
35 - 39		Comirnaty	Chute taux AMH	18	D1	Inconnue (déclaration à 7 mois du début des signes)	
30 - 34		Comirnaty	Accouchement prématuré (22 SA + 3) et mort néonatale	6	D2	Décès	
		Comirnaty	Malformation cérébrale, IMG à 33 SA		D1 + D2 à 20 et 23 SA	Décès	

- Retard de règles (n=14)

Au total 13 cas ont été rapportés après vaccination par Comirnaty et 1 avec Spikevax.

Dans 1 cas, la patiente a présenté une infection à Covid-19 3 jours après la vaccination.

Le délai d'apparition était compatible dans 13 cas (à la suite de l'injection). Dans 1 cas, le retard de règles est survenu 4 mois après vaccination.

Les retards de règles sont survenus plus souvent après la D2 : 8 sur 12 renseignés soit 67% ; dans 2 cas après la D1, dans 1 cas après D1 et D2 et dans 1 cas après le rappel (R1).

Dans 5 cas, le retard de règles a été inférieur à 1 mois et la patiente a été rétablie ; dans 4 cas la patiente a été rétablie en 1 à 4 mois ; dans 5 cas l'évolution est inconnue. Pour les évolutions inconnues, dans 3 cas la déclaration de retard de règles a été faite dans les 10 jours suivant le 1<sup>er</sup> jour de retard de règles (suivi à réaliser), dans 2 cas l'effet indésirable n'était pas résolu à 3 et 4 mois (cas survenu 4 mois après vaccination pour l'un d'eux) respectivement.

Il y a eu un cas de réintroduction négative (pas de récurrence après D2).

- Métrorragies, spotting (n=6)

Au total 4 cas ont été rapportés après vaccination par Comirnaty et 2 par Spikevax.

Dans 1 cas, il y a eu une récurrence d'Hashimoto en post-vaccination qui a pu favoriser les troubles menstruels.

Le délai d'apparition était compatible dans 5 cas avec apparition des saignements dans les 24h suivant la vaccination. Dans 1 cas, l'effet est survenu 8 jours après la vaccination.

Les métrorragies sont survenues après la D1 dans 2 cas, D2 dans 1 cas, D1 + D2 dans 1 cas, D2 et R1 dans 1 cas et D1 D2 R1 dans 1 cas. Dans la moitié des cas, les métrorragies sont survenues à la suite de plusieurs doses de vaccin (réintroduction +).

Dans 2 cas sur 6, il y a eu amélioration en 4-7 jours. Dans les autres cas, l'évolution est inconnue.

- Troubles menstruels sans précision (n=2)

Les 2 cas sont survenus après une D1 de Comirnaty. Dans 1 cas, il y a eu récurrence de maladie de Basedow après vaccination ayant pu favoriser les troubles menstruels.

Les dossiers sont succincts et l'évolution inconnue.

- Fausse couches spontanées (n=3)

Les 3 cas sont survenus après vaccination par Comirnaty après D1 dans 2 cas et R1 dans 1 cas.

Les fausses couches sont survenues 3 à 6 jours après injection.

### **3.2. Gravité**

Huit cas d'effet indésirable ont été considérés comme graves (5 « autres situations médicalement significatives », 2 hospitalisations, 1 anomalie congénitale).

Les 2 hospitalisations correspondent dans 1 cas à une fausse-couche et dans 1 cas à un mort-né (à 22 SA).

#### 4. Discussion / Conclusion

Ce point sur les effets indésirables après vaccination Covid-19, en lien avec une PMA, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance montre qu'il y a peu de cas signalés à ce jour.

La majorité des effets indésirables correspondent à des troubles menstruels de types retard de règles et métrorragies. Les troubles menstruels sont des effets qui ont également été largement déclarés après la vaccination par un vaccin à ARNm dans la population générale de femmes en âge de procréer<sup>2</sup>. Une expertise des cas rapportés a été réalisée par les CRPV. Il s'agit majoritairement d'événements non graves, de courte durée et spontanément résolutifs. Ces troubles pourraient être en lien avec la réaction immunitaire générée par la vaccination qui pourrait influencer, de façon ponctuelle et courte, les hormones sexuelles ou les médiateurs agissant sur les tissus utérins en cours de cycle<sup>3</sup>. Parmi les cas de troubles menstruels chez les femmes en cours de PMA, on constate que l'évolution est également le plus souvent rapidement favorable (lorsqu'il y a eu un suivi). Ils ont dans quelques cas retardé d'1 mois ou 2 la PMA.

Par ailleurs, les données de la littérature sur vaccination Covid-19 et PMA sont plutôt rassurantes.

Une première étude<sup>4</sup> porte sur des couples qui ont eu recours à la PMA avant et après vaccination aux vaccins Covid-19 à ARNm. Cette étude, limitée à 36 couples, ne rapporte pas de conséquences sur les critères de jugement suivants : nombre d'ovocytes matures prélevés, taux de fécondation, TQE (Top Quality Embryos) et analyse du sperme pour les hommes vaccinés avant/après la vaccination via ARNm.

Une autre étude similaire<sup>5</sup> a étudié les effets de la vaccination sur les cycles de fécondation in vitro avant et après vaccination Covid-19 chez 47 femmes. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différences en termes de nombre et qualité des ovocytes, taux de fécondation et qualité des embryons avant et après vaccination chez ces 47 femmes.

Une troisième étude<sup>6</sup> a évalué l'éventuelle association entre la vaccination Covid-19 avec un vaccin à ARNm et une diminution du taux de fécondation suite à des cycles d'hyperstimulation ovarienne ou à une diminution du taux de grossesses cliniques suite à un transfert d'embryon. L'étude a été réalisée sur 222 patientes vaccinées et 983 patientes non vaccinées ayant bénéficié de cycles d'hyperstimulation ovarienne. Cette étude ne met pas en évidence de diminution du taux de fécondation. Par ailleurs, elle n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la vaccination Covid-19 et le nombre de grossesses cliniques obtenues parmi les 214 patientes vaccinées et les 733 patientes non vaccinées.

Enfin, une dernière étude<sup>7</sup> s'est intéressée aux éventuelles modifications de la fonction ovarienne chez 3 groupes de femmes en PMA : 9 femmes vaccinées contre la Covid-19, 7 ayant eu la Covid-19 et 16 non vaccinées/non infectées. Cette étude ne retrouve pas de différence en termes de qualité des follicules ovariens et de taux de progestérone et estrogènes entre ces 3 groupes.

Trois cas de fausse couche spontanée ont été rapportés après vaccination Covid-19 chez des femmes ayant eu recours à une PMA. Il s'agit d'un événement très fréquent en population générale, de 12 à 20% selon les études, et plus encore chez les femmes en PMA. Par ailleurs, deux études

récentes<sup>8-9</sup> ne retrouvent pas de sur risque de fausse couche chez les femmes enceintes vaccinées par vaccin Covid-19 ARNm par rapport à la population générale.

**Pour conclure**, la majorité des effets indésirables rapportés après vaccination Covid-19 et en lien avec une PMA sont des troubles menstruels. Le nombre de cas rapportés restent très faible à ce jour. Ces troubles, rapportés également en population générale de femmes en âge de procréer, sont en général de courte durée (1 à 3 cycles) et ont parfois retardé la PMA d'1 ou 2 mois. Ces évènements dont le lien avec la vaccination n'a pas été confirmé, à ce jour, restent sous surveillance.

Les données actuelles de Pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne paraissent pas inquiétantes quant aux chances de procréer via une PMA chez les femmes ayant été vaccinées contre la Covid-19.

## Bibliographie

1. Recommandations sur les modalités de prise en charge des couples dans le contexte de circulation du SARS-CoV-2. Agence de BioMédecine (ABM). Accessible : <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-sur-les-modalites-de-prise-en-charge-des-couples-dans-le>
2. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-26-11-21-au-09-12-2021>
3. Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. *BMJ*. 2021 Sep 15; 374:n2211. doi: 10.1136/bmj.n2211. PMID: 34526310.
4. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021.
5. Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S, et al. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021: 2021.05.30.21258079 [Preprint.] doi:10.1101/2021.05.30.21258079
6. Aharon D, Lederman M, Ghofranian A, et al. In Vitro Fertilization and Early Pregnancy Outcomes After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2022 Jan 25.
7. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafrir A, et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.09.21255195>
8. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 8 sept 2021;0(0):null.
9. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA* [Internet]. 8 sept 2021 [cité 16 sept 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>.

## Annexe 1. Critères de recherche et flow chart

- **Critères de recherche des cas dans la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) :**

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Sans restriction ;
4. Médicament (Substance) : Vaccins anti-COVID ;
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
6. Gravité : Sans restriction ;
7. Population : Sans restriction ;
8. Effet(s) : codé(s) en HLT (High Level Terms de la classification MedDra) :
  - Complications d'interventions sur l'appareil génital et les seins
  - ou Explorations de la fécondité
9. OU recherche dans le narratif des termes « PMA » et « procréation »

- **Flow chart :**

