

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

Rapport N°9

03/12/2021 au 27/01/2022

CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse

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	Immunoglobuline
OR	Odds Ratio
MFIU	Mort fœtale in utero
PS	Professionnel de santé
SA	Semaine d'aménorrhée
SOC	System Organ Class
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	7
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=46)	7
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=8).....	9
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (=147)	12
3.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	18
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10)	18
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=2).....	18
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)	18
4.	Vaccin Spikevax® Moderna	20
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=9)	20
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=1).....	21
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=24)	22
5.	Vaccin Covid-19 Janssen	25
6.	Discussion effets indésirables graves « grossesse ».....	26
IV.	Résultats « Cas allaitement »	28
1.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	30
1.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	30
1.2	Effets sur la lactation	30
2.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	31
3.	Vaccin Spikevax® Moderna	31
4.	Discussion effets indésirables « allaitement ».....	31
V.	Données de la littérature.....	33
1.	Vaccins Covid 19 et grossesse.....	33
1.1	Données expérimentales	33
1.2	Essais cliniques.....	33
1.3	Données observationnelles.....	33
2.	Vaccins Covid 19 et allaitement.....	40
VI.	Conclusion.....	42
VII.	Références bibliographiques	43
	Annexe 1	47
	Annexe 2	52

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

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 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

Voir rapport précédent <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-grossesse-periode-27-12-2020-01-07-2021-2.pdf>

La stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit l'ANSM à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité trimestrielle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issue de chaque comité de suivi.

III. Résultats « cas grossesse »

Au total, **588** notifications d'effets indésirables « grossesse » dont **116 nouvelles sur la période** 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	116	588	
Nombre de cas graves	83	409	70%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	71	318	54%
PS	45	270	46%

Près de **83,4 %** des effets indésirables rapportés et enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance concernent le vaccin Comirnaty® Pfizer (tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas « grossesse » par vaccin

Vaccin	Sur la période	Cumulatif	%
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	93	492	84%
Vaxzevria® Astrazeneca	1	16	2%
Spikevax® Moderna	22	80	14%
Covid-19 Vaccine Janssen	0	0	-
Total	116	588	100%

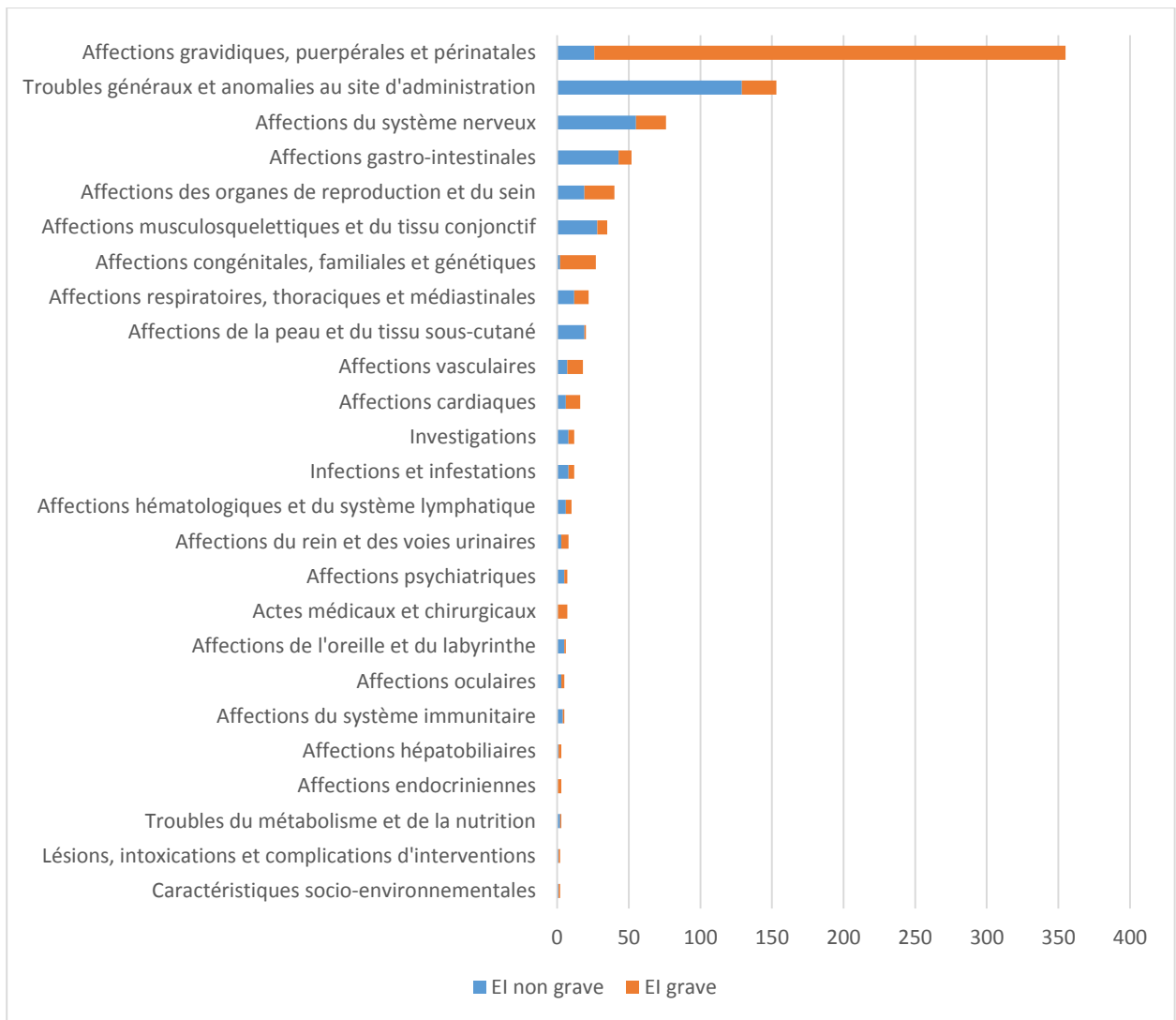


Figure 1. Types d'effets indésirables (SOC) tous vaccins confondus

2. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 492 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV dont **93 nouveaux cas**. Au total **746** effets indésirables ont été listés.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, ...) (n=230)

Sur les 492 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 220 soit 44,7 % étaient des interruptions de grossesse (196 fausses couches, 17 morts *in utero* et 7 grossesses extra-utérines). Pour certains cas de FCS, plusieurs effets indésirables ont été listés.

37 nouveaux cas de FCS, 2 nouveaux cas de MIU et 2 nouveaux cas de grossesse extra-utérine ont été rapportés sur la période.

161 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 22 SA (35 données manquantes).

Tableau 3. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=161)
[2SA – 4SA[8
[4SA – 6SA[43
[6SA – 8SA[30
[8SA – 10SA[29
[10SA – 12SA[20
[12SA – 14SA[10
[14SA – 16SA[6
[16SA – 18SA[5
[18SA – 20SA[5
[20SA – 22SA[5

Le délai moyen d'apparition était de 23 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 0 à 267 jours (2 données manquantes). Parmi les 196 FCS, 96 soit 49,0 % sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 44 cas sur 196 (22,4 %), il y avait au moins un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans, antécédents de FCS, traitement infertilité, maladie de Crohn, grossesse gémellaire, endométriose, obésité). Pour les 152 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 93 cas (48 %), d'une D2 dans 93 cas (48 %), d'un R1 dans 8 cas (4%) et dans 2 cas le rang vaccinal n'était pas précisé.

Les fausses couches spontanées (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. Par ailleurs, 2 études récemment publiées (2,3) n'ont pas retrouvé de lien entre FCS et vaccins ARNm contre la COVID 19. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

Dix-sept cas de mort *in utero* (MIU) ont été rapportés dont **2 nouveaux 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 en 2020, 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.

F 35-40 ans, ATCD de prééclampsie, D2, MIU à 40 SA, 3 jours post vaccination. Autopsie en cours. Bilan étiologique négatif (sérologies et bilan SAPL), anticorps antinucléaire à titre de 1/80.

F 30-35 ans, sans ATCD, D2, MIU à 33 SA, 14 jours post vaccination. Sans précision.

F35-40 ans, autre médicament : aripiprazole, D1 à 19 SA et D2 à 22 SA, MIU à 22 SA découverte le jour de la vaccination. Anatomopathologie : placenta dont le poids correspond à un terme de 18 SA, cordon hyper vrillé avec striction funiculaire très serrée à l'ombilic, brachymésophalangie des V^{ème} doigts des deux mains sans autre anomalie des extrémités.

F 25-30 ans, mutation du facteur V de Leiden, D1 à 26 SA, **MIU à 28 SA**, 15 jours post vaccination. Le fœtus ne présente aucune malformation majeure, ni œdème.

F 35-40 ans, tabagisme actif (10 cigarettes/J), D1 à 20 SA, **MIU à 22 SA**, 15 jours post vaccination. Sans précision.

F 40-45ans, ATCD d'accouchement par césarienne et drilling ovarien, D1 à 29 SA, hospitalisée pour saignements vaginaux (**hématome rétro placentaire**) et diagnostic d'une **MIU à 32 SA**, 21 jours post vaccination.

F 25-30 ans, sans ATCD particulier, D1 ou D2 (information manquante) à 35 SA, **MIU à 40 SA**. Autopsie sans particularité, examen anatomopathologique placentaire normal, bilan thrombophilie maternel normal.

F 25-30 ans, HTA (traitée par labétalol) – surcharge pondérale (BMI = 32), D1, **hématome rétroplacentaire** massif et **MIU à 27 SA**, 13 jours post vaccination. Bilan de coagulation post opératoire normal, absence d'anticorps antiphospholipides.

F 30-35 ans, tabagisme actif (1 cigarette/J), D2 à 26 SA, **MIU à 35 SA**, 2 mois et 5 jours post vaccination. Dossier succinct.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 24 SA, **MIU à 29 SA**, 37 jours post vaccination. Pas d'étiologie ou d'anomalie congénitale identifiée à l'autopsie.

F 20-25 ans, ATCD : Syndrome de Schmidt – hypothyroïdie – diabète de type I – Maladie d'Addison, D2 à 35 SA, **MIU à 36 SA**, 7 jours post vaccination. Fœtus en état de macération avancée, macrosomie, thrombose calcifiée ancienne de l'artère pulmonaire, un rein et une surrénale gauche augmentés de volume et siège d'une nécrose hémorragique. Au niveau du placenta, lésions de malperfusion vasculaire.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 34 SA, MIU à 35 SA, 8 jours post vaccination. Diagnostic de MIU à l'échographie avec hématome rétro-placentaire sans malformation visible. Bilan de coagulation normal.

F 25-30 ans, tabagisme actif (8 cigarettes/J), MIU à 34 SA, 5 semaines post vaccination. L'examen anatomopathologique du placenta révèle de nombreux infarctus placentaires, présence d'anticorps anti-phospholipides chez la mère. Possible SAPL. Pas de malformations visibles.

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

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=50)

- Pathologies (n=24) :

4 nouveaux cas sur la période.

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

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 utéro**. 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.

F 30-35 ans, ATCD d'accouchement prématuré, D1 à 36 SA, **accouchement prématuré** 3 heures après la vaccination. Nouveau-né en réanimation pour **détresse respiratoire**.

F 40-45 ans, sans ATCD, D2 à 31 SA, se présente aux urgences 40 jours post vaccination suite à une diminution des mouvements fœtaux, accouchement par césarienne en urgence. L'enfant naît en état de mort, il est retrouvé une **anoxie néonatale, encéphalopathie ischémique et défaillance multiviscérale néonatale**. Pour ce cas, le délai très long entre la vaccination et l'évènement ne semble pas compatible.

F 35-40 ans, PMA, D2 à 38 SA, **retard de croissance intra-utérin**, accouchement à 40 SA par césarienne pour **anomalie du rythme cardiaque fœtal**. Suite sans particularité.

F 35-40 ans, ATCD de décollement du placenta et métrorragie au cours du premier trimestre + contractions avant vaccination, D1 à 31 SA, **accouchement prématuré** 3 jours post vaccination. Nouveau-né en bonne santé.

F 25-30 ans, ATCD hypothyroïdie, D1 à 20 SA, présence d'une **ascite** modérée sans anomalie morphologique à 23 SA (hypothèse d'un obstacle digestif compliqué d'une perforation). A 27 SA, majoration de l'ascite contenant des particules légèrement échogènes. A 30 SA, ascite abondante anéchogène avec une formation kystique sous le foie. Exploration chirurgicale néonatale prévue à la naissance de l'enfant.

F 35-40 ans, D1, sans ATCD, **naissance prématurée (35 SA)**, 9 jours post vaccination. Nouveau-né en néonatalogie. Sans précision.

F, D2, sans ATCD, 3^{ième} trimestre de grossesse, découverte lors de l'échographie d'une **ventriculomégalie** bilatérale, asymétrique, sévère avec présence d'une **hémorragie interventriculaire**, 2 mois post vaccination. **Interruption médicale de la grossesse à 34 SA**.

F, D2 3 mois ½ avant accouchement par césarienne à 38 SA, enfant hyporéactif à H36 de vie avec hypoglycémie profonde à 0,1 mmol/l (VN > 2,5 mmol/l) et cétonémie à 0,3, absence de mouvement respiratoire, réanimation efficace. Absence de malformation, d'infection. Bilan biologique : acidose métabolique, cytolysse hépatique avec ASAT à 585 UI/l (16.7N), ALAT à 82 UI/l (2.3N) et CPK à 934 UI/l (1.6N); insuffisance hépatique sévère (TCA à 3.66, TP >10%, fibrinogène à 0.6 mg/l), rhabdomyolyse, insuffisance rénale. Le nourrisson fait un arrêt cardiaque et

décède 48 h après sa naissance. ATCD de la mère : cirrhose hépatique, maladie cœliaque, déficit en facteur V, CMV positif, enfant décédé en salle de naissance en 2014.

F 30-35 ans, obésité (BMI = 44) – syndrome des ovaires polykystiques – PMA, D2, hospitalisée en urgence pour contractions à J6 de la vaccination, poche des eaux descendue et col ouvert. Accouchement prématuré à 22 SA **et décès de l'enfant.**

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 à 27 SA, **rupture prématurée des membranes** à 30 SA et **accouchement prématuré à 33 SA.** L'enfant se porte bien.

F 25-30 ans, sans ATCD, R1 à 16 SA, **rupture prématurée des membranes** moins de 24 h post-vaccination dans un contexte de syndrome grippal avec courbatures intenses, sans fièvre ni contractions.

F 30-35 ans, ATCD : asthme, tabagisme actif 6 cigarettes/jour, ATCD gynécologiques : G8P5, FCS, anomalies du rythme cardiaque fœtal à 31 SA, IMG pour sauvetage maternel à 20 SA pour métrorragies, rupture prématurée des membranes à 22 SA (enfant décédé à J14). D1 à 36 SA, **rupture prématurée des membranes** à 36 SA, accouchement prématuré par césarienne après échec de déclenchement par ocytocine.

F 30-35 ans, D1 à 30 SA, **accouchement prématuré** à 32 SA à J9 de la vaccination, **anémie hémolytique** chez le nouveau-né sans étiologie retrouvée à J61 (test de Coombs négatif).

F, D2 à T3, **tachycardie fœtale** à J6 de D2 conduisant à une hospitalisation. Traitée par flécaïne. Accouchement prématuré par césarienne à 34 SA, macrosomie fœtale.

- **Malformations (22 notifications, 26 Els listés) :**

Dix nouveaux cas sur la période.

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, D1 à 6 SA et D2 à 10 SA, **angulation rachidienne** (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.

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

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 13 SA et D2 à 19 SA, **malformation rénale** et **dilatation urétérale** du fœtus, diagnostiquées 44 jours après la seconde dose. Amniocentèse en cours.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 29 SA, **malformation rénale** et **dilatation urétérale** du fœtus, diagnostiquées 8 jours après la vaccination. Amniocentèse réalisée avec trisomies 13, 18 et 21 éliminées.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2 à 22 SA, découverte 28 jours après la vaccination d'une **dysplasie rénale multikystique** et **insuffisance rénale sévère.**

F, diabète gestationnel, D2 à 22 SA, découverte au cours de l'échographie d'une **distension intestinale** sans malformation associée, 2 jours après la vaccination.

F, D1 à 9 jours de grossesse et D2 à 3 mois, HTA gravidique, découverte lors de l'échographie d'un **spina bifida** à 25 SA conduisant à une IMG.

F (âge non précisé), D2 à 13 SA, autres médicaments : amitriptyline, sumatriptan, doxylamine. Découverte d'une **anophtalmie bilatérale** à 22 SA.

F 25-30 ans, D1 à 13 SA et D2 à 17 SA, découverte à 21 SA d'une **hydrocéphalie avec rupture septale**. Décision d'une IMG. Autopsie en cours.

F (âge non précisé), D1 à 18 SA et D2 à 21 SA, découverte de **malformations** (méningocèle occipitale associée à une ventriculomégalie, chiari type 2 et hernie diaphragmatique) conduisant à une IMG à 24 SA.

F (âge non précisé), D2 à 16 SA, découverte à 19 SA d'une **absence congénitale de voûte crânienne**. Décès du fœtus.

F (âge non précisé), D1 à 4 SA, diagnostic d'**hypoplasie ventriculaire, atrésie de la valve mitrale et coarctation de l'aorte** chez le fœtus à 18 SA. Grossesse poursuivie.

F 35-40 ans, D2 à T1, diagnostic d'une **malformation cardiaque** chez le fœtus 42 jours post vaccination. Décès du fœtus.

F 30-35 ans, D? entre 2 et 6 SA, autres médicaments : lévétiracétam. Découverte d'une **fente labio-maxillaire palatine** chez le fœtus à 27 SA.

F 30-35 ans, D1 à 4 SA et D2 à 8 SA, découverte d'une anomalie de la fosse postérieure avec V4 ouvert à 13 SA. L'échographie retrouve une hyperclarté nucale avec œdème sous cutané et sacs jugulaires. Le caryotype fœtal retrouve une **triploïdie homogène 69, XXY**. IMG à 14 SA.

F 35-40 ans, D2 à 16 SA, découverte d'une **cardiopathie de type univentriculaire**, hypoplasique, avec communication interventriculaire sans obstacle aortique ni coarctation à 23 SA conduisant à une IMG à 25 SA.

F, D2 à 3 SA, diagnostic de **cardiopathie de type univentriculaire gauche** avec valve auriculo-ventriculaire unique, hypoplasie de l'aorte avec septum conal sous-aortique et voie d'éjection étroite à 24 SA chez le fœtus. Demande d'IMG.

F, D1 à 11 SA et D2 à 14 SA, suspicion de **cardiopathie fœtale** découverte lors d'une échographie de datation à 18 SA.

F 25-30 ans, ATCD familiaux de syndrome de Pierre-Robin, D2 1 jour avant le début de la grossesse, diagnostic de **trisomie 16** fœtale après amniocentèse à 12 SA conduisant à une IMG.

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 8 jours avant la date de fécondation, TVP à 10 SA traitée par enoxaparine, diagnostic d'une **trisomie 21** après amniocentèse à 10 SA conduisant à une IMG à 17 SA + 3 jours.

F, D1 et D2 à T2, découverte d'une **artère ombilicale unique**, responsable d'un **retard de croissance intra-utérin** et découverte d'une **malformation faciale** à type d'os propres du nez courts chez le fœtus.

F 20-25 ans, D2 le jour de début de la grossesse, diagnostic de **trisomie 21** et FCS à 13 SA à J+91 de la D2.

Pour 2 cas seulement sur 22, il y a eu vaccination dans la période à risque du type de malformation rapportée. Néanmoins, un effet malformatif du vaccin n'est pas attendu. A ce jour, les études publiées (voir chapitre V) ne rapportent pas de données inquiétantes quant au risque de malformation des vaccins Covid19.

Pour les autres cas, la vaccination a eu lieu dans une période qui n'est pas compatible avec le rôle du vaccin dans la survenue des malformations observées.

c. **Effets indésirables (EI) chez la mère (=466)**

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	98	16	114
Affections du système nerveux	50	18	68
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	12	40	52
Affections gastro-intestinales	36	7	43
Affections des organes de reproduction et du sein	13	17	30
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	27	3	30
Affections vasculaires	7	10	17
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	13	1	14
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7	7	14
Affections cardiaques	6	5	11
Infections et infestations	7	4	11
Investigations	7	2	9
Actes médicaux et chirurgicaux	0	7	7
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	2	7
Affections psychiatriques	4	2	6
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4	1	5
Affections du rein et des voies urinaires	2	3	5
Affections oculaires	3	2	5
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	4	4
Affections du système immunitaire	3	1	4
Affections endocriniennes	0	3	3
Affections hépatobiliaires	1	2	3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	0	2
Total	308	158	466

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=11) :**

Pas de nouveau cas sur la période.

Six cas d'embolie pulmonaire, 4 cas de thrombose veineuse profonde et 1 cas de thrombophlébite veineuse cérébrale 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 30-35 ans, 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 30-35 ans, D1, hospitalisée pour **métrorragies** sur placenta prævia 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, alitement prolongé.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1, 10 SA, hospitalisée 26 jours après D1 pour une **embolie pulmonaire** lobaire inférieure droite sans phlébite associée. Dossier succinct.

F 30-35 ans, D1, ATCD de Covid-19 (période ?) et mutation du Facteur V de Leiden, 7^{ème} mois de grossesse, hospitalisée en soins intensifs pour une **TVP** (phlébite iliaque gauche) 10 jours post vaccination. En cours de rétablissement. Dossier très succinct.

F 20-25 ans, D2, ATCD de FCS, thrombopénie immunologique en 2020, hospitalisée pour des céphalées persistantes + T° 37,9 + photophobie 12 jours post vaccination. A l'IRM découverte d'une **thrombophlébite cérébrale** diffuse bilatérale. Découverte fortuite de la grossesse avec décision IVG. Biologie : Hyperleucocytose à 19,7 G/L (VN = 4-10 G/L), CRP à 145mg/L (VN < 5 G/L). Faible positivité des antiphospholipides, suspicion Syndrome des antiphospholipides. Facteur de Risque : obésité.

F 25-30 ans, D2 à 5 SA, épilepsie réfractaire et bêtathalassémie, hospitalisée pour douleur en fosse iliaque droite évoluant depuis 4 semaines et apparue quelques jours après D2, diagnostic **TVP** fémoro-iliaque étendue. Pas de tabac, pas de surpoids. En cours de rétablissement.

F 35-40 ans, D1, sans ATCD, 2^{ème} trimestre de grossesse, hospitalisée pour une **thrombose de la veine fémorale**, survenue 7 jours après la vaccination. En cours de rétablissement.

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 (4) 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. Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (5,6).

Sur 10 cas d'évènement thromboembolique, on note dans 5 cas des facteurs de risque, autres que la grossesse, tels qu'alitement prolongé, diabète, pathologies héréditaires et auto-immunes et obésité. Par ailleurs, 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 :**

- Huit cas de **tachycardie (aucun nouveau cas sur la période)** ont été rapportés dont 4 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 en juillet 2020. 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 30-35 ans, 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.

F 20-25 ans, D1 à 24 SA, sans ATCD notoire, 3h après la vaccination apparition **de douleurs thoraciques pariétales** et intercostales avec gêne à l'inspiration. Hospitalisation, ECG : tachycardie sinusale. En cours de rétablissement.

- Six cas d'**hypertension artérielle (aucun nouveau cas sur la période)** ont également été signalés dont 4 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.

F 30-35 ans, D1 à 22 SA, sans ATCD, hospitalisation pour **HTA gravidique (151/105)** le jour de la vaccination. Mise sous nifédipine. Evolution inconnue.

F 30-35 ans, D2 à 36 SA, sans ATCD, accouchement déclenché par césarienne pour cause **d'hypertension artérielle** isolée à 40 SA, 26 jours après la vaccination. Evolution favorable, enfant va bien.

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

Contractions utérines (n=25) :

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

F 35-40 ans, douleurs type contractions utérines 24h et 48h post D1 à 16 SA. Récidive post D2 dans un contexte fébrile. Accouchement à 40 SA par césarienne d'un enfant hypotrophe.

Tableau 5. Description des cas de contractions utérines

		Nbre	%
Age	[20-25ans[3	12%
	[25-30ans[8	32%
	[30-35ans[7	28%
	[35-40ans[6	24%
	[40-45ans[1	4%
Dose	D1	13	52%
	D2	11	44%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	20	80%
	> 3 jours	5	20%
Durée	[0-24 h[0	0%
	[24-48 h[4	16%
	[48-72 h[6	24%
	[72-96 h]	3	12%
	> 96 h	2	8%
	Inconnue	10	40%
Période de grossesse	2em trimestre	13	52%
	[16-19SA]	2	
	[20-24SA]	4	
	[25-28SA]	2	
	non précisé	5	
	3em trimestre	11	44%
	[29-32SA]	5	
	[33-36SA]	1	
	[37-41SA]	1	
	non précisé	4	
Non précisée	1	4%	
Réintroduction +		2	8%

Dans 17 cas sur 25, la chronologie était compatible (apparition en 30 minutes à 72 heures et régression dans les 3 jours pour 11 cas) avec le rôle potentiel de l'acte vaccinal. 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.

Métrorragies (n=8) :

Un nouveau cas sur la période

F 30-35 ans, D2, sans ATCD, menace de fausse couche à 6 SA avec **métrorragies** et **décollement sur 1/4 de la surface trophoblastique**, J20 post vaccination. Évolution non précisée.

F 35-40 ans, D1 à 26 SA, ATCD de FCS, hospitalisée pour l'apparition de métrorragies abondantes 25 jours post vaccination. Découverte d'un **hématome rétro-placentaire**, accouchement prématuré à 29 SA par césarienne. L'enfant se porte bien. Anatomopathologie : placenta hypertrophique avec des lésions de mal perfusion vasculaire maternelle (artériopathie déciduale)

F 40-45 ans, D1 à 16 SA, sans ATCD, **métrorragies** 72 heures post vaccination qui vont durer pendant 5 jours.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 8 SA, **métrorragie** J2 post vaccination (pendant 24h) avec nausées et douleurs abdominales. Découverte de la grossesse sous stérilet à 11 SA. Récidive des saignements + décollement placentaire à D2. Décision d'interruption volontaire de grossesse à 13 SA.

F 35-40 ans, ATCD de FCS, D1 3 mois ½ de grossesse, métrorragies le jour de la vaccination. Guérison en 24 heures.

F 30-35 ans, ATCD d'hémorragie en début de grossesse, D1 12 SA, **hémorragie avec détachement trophoblastique gestationnel** 24 heures post vaccination. Amélioration en cours.

F 25-30 ans, sans ATCD, période ?, D1 et D2, **métrorragies sévères** à D1 pendant 7 jours, récidive **métrorragies modérées** à D2, 2 jours post vaccination. Guérison en 3 jours.

F 35-40 ans, D1 à T2, métrorragies importantes à J8 post vaccination. Guérison en 24h.

Le lien entre la survenue de métrorragies et le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.

HELLP syndrome (n=6) :

Aucun nouveau cas sur la période

F 35-40 ans, D1 Comirnaty à 16SA, Grossesse obtenue par PMA, Début de grossesse marqué par des métrorragies. La nuit suivant la vaccination douleur vive sous le sternum (oppression) + vomissements. J13 post-vaccin mise en évidence d'un RCIU. J15 Hospitalisation pour HTA + protéinurie. Douleurs épigastriques les jours suivants. J21 Perturbation du bilan sanguin (ASAT 67, ALAT 59, plaquettes = 150, vomissements), HTA, plaquettes stables, dégradation de la fonction hépatique, ratio protéine / créatinine = 187. Décision d'une IMG à 19SA pour sauvetage maternel (**HELLP syndrome**).

F 30-35 ans, atcd covid (période ?), D1 Comirnaty, A J2 de la vaccination : hémianopsie latérale droite, aphasie et hémicéphalée gauche. Exclusion d'une prééclampsie, IRM a exclu AVC ou thrombophlébite cérébrale. Migraine avec aura diagnostiquée. 3 semaines après le vaccin, survenue d'une polyuro-polydipsie à 38SA, diagnostic d'un HELLP syndrome devant cytolysé hépatique majeure, hémolyse, insuffisance rénale aigue. Césarienne en urgence, évolution favorable.

F 35-40 ans, D1 Comirnaty, paresthésies à J3 puis HTA à J5 puis accouchement par césarienne en urgence à 25SA dans un contexte de prééclampsie sévère, de HELLP syndrome débutant (Plaquettes à 115 G/L vs 137 la veille, hémolyse, cytolysé débutante (ASAT à 1,5N), décès enfant de 650 grammes, Atcd : obésité morbide, diabète gestationnel. Compte rendu anatomopathologique du placenta : territoire étendu de malperfusion vasculaire maternelle. Informations complémentaires : TA déjà élevée avant la vaccination (à 15/11).

F 30-35 ans, autre médicament : venlafaxine, D2 à 32SA, J11 après vaccination apparition d'un œdème du visage, des mains et des pieds puis J18 douleur en barre épigastrique, avec HTA. Bilan biologique : thrombopénie à 77

G/I (N = 150-450 G/L) ; Cytolyse à 5N, LDH à 640 UI/L (N < 248 UI/L) ; insuffisance rénale avec créatininémie à 110 µmol/L (N = 60 - 115 µmol/L). Diagnostic de HELLP syndrome. Césarienne en urgence à 35SA. Évolution favorable.

F 30-35 ans, Sans antécédent particulier, D1 Vaxzevria puis D2 Comirnaty à 16SA, prééclampsie sévère et HELLP syndrome J24 après vaccination, IMG pour sauvetage maternel à 19SA. RCIU sévère (inférieur au 3ème percentile).

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 à 19 SA, HTA J14 après vaccination, HELLP syndrome à J20 et FCS à J22. Sans précision.

Dans 3 cas, le délai entre la vaccination et le HELLP syndrome est court et semble incompatible avec le rôle du vaccin. En effet, le HELLP syndrome est une pathologie d'installation progressive. Dans 2 cas, il existait un facteur de risque de HELLP syndrome (obésité, métrorragie début de grossesse). A ce jour, il ne semble pas y avoir de signal. Ce type d'effet indésirable doit toutefois être surveillé.

3. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 16 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 la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé de vacciner avec Astrazeneca les personnes de plus de 55 ans. Au total 20 effets indésirables ont été listés.

Un nouveau cas sur la période (1 cas non grave de réaction au site d'injection.)

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 6. 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=3)

Aucun nouveau cas sur la période.

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.

F 35-40 ans, Vaccination (D1) 2 mois avant le début de la grossesse, découverte d'un **syndrome poly-malformatif** grave avec hygroma crânien, malformation cardiaque et omphalocèle à 2 mois ½ de grossesse.

La vaccination ayant été réalisée 2 mois avant le début de la grossesse, le rôle du vaccin peut être écarté pour ce dernier cas.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=7)

Tableau 7. 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	3	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	2	2
Affections vasculaires	0	1	1
Total	1	6	7

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, **80 cas** « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 135 effets indésirables listés.

Il y a eu 22 cas supplémentaires rapportés sur la période.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse,...) (n=36)

Sur les 80 notifications d'effets indésirables avec Spikevax®, 35 soit 43,8 % étaient des interruptions de grossesse (27 FCS, 7 morts in utero et 1 grossesse extra-utérine). Pour 1 cas, il y a eu 2 effets indésirables listés.

Il y a 8 nouveaux cas de FCS, 2 de MIU et 1 de grossesse extra-utérine sur la période.

24 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 16 SA (3 données manquantes).

Tableau 8. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=24)
[2SA – 4SA[2
[4SA – 6SA[4
[6SA – 8SA[5
[8SA – 10SA[5
[10SA – 12SA[3
[12SA – 14SA[1
[14SA – 16SA[1
[16SA – 18SA[1
[18SA – 20SA[0
[20SA – 22SA[2

Le délai moyen d'apparition était de 22 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 1 à 70 jours. Dans 10 cas sur 27 (28 %), il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité, HTA...).

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 9 cas (36 %), d'une D2 dans 13 cas (52 %) et d'un R1 dans 3 cas (12 %)(2 données manquantes).

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. Par ailleurs, 2 études récemment publiées n'ont pas retrouvé de lien entre FCS et vaccins ARNm contre la COVID 19. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

Détails des 7 MIU :

2 nouveau cas sur la période

F 25-30ans, sans ATCD particulier, D1 à **24SA**, hospitalisée devant une hypokinésie fœtale 8 jours post vaccination. **Mort Intra-Utérine (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].

F 35-40 ans, sans ATCD particulier, D2 à **29 SA**, MIU constatée à 32 SA avec un volumineux hématome placentaire. Anatomopathologie en cours.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2 à **18 SA**, découverte d'un **retard de croissance intra-utérin** très sévère avec anamnios 1 mois après vaccination. **MIU à 24 SA** 6 semaines post-vaccination.

F 25-30 ans, ATCD : facteur V leiden, D1 à 22 SA, mort intra-utérine 3 semaines post-vaccination à 25 SA, dossier très succinct.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2 à 30 SA, mort intra-utérine 6 semaines post-vaccination à 36 SA, infection vaginale à mycoplasme hominis traitée par doxycycline 1 semaine avant la MIU.

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=3)

Rien à signaler.

c. **Effets indésirables (EI) chez la mère (n=96)**

Tableau 9. 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	30	5	35
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	3	14	17
Affections des organes de reproduction et du sein	6	4	10
Affections gastro-intestinales	7	0	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6	0	6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	2	6
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	3	4
Affections du système nerveux	3	0	3
Affections cardiaques	0	2	2
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	0	1
Affections du système immunitaire	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Affections psychiatriques	1	0	1
Infections et infestations	1	0	1
Investigations	1	0	1
Total	66	30	96

- **Effets indésirables graves « affections cardiaques » (n=2) :**

F 30-35 ans, sans ATCD, D1, 16 SA, consulte aux urgences pour douleurs thoraciques, et tachycardie 14 jours post vaccination. Diagnostic d'une **péricardite**. Instauration d'un traitement par Aspegic®, en cours de rétablissement.

F 30-35 ans, D1, 28 SA, consulte aux urgences pour une douleur thoracique avec dyspnée et vomissement, diagnostic d'une **péricardite** 3 semaines après la vaccination. Evolution favorable.

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=1) :**

Nouveau cas

F 35-40 ans, ATCD : Sleeve gastrectomie, D2 à 30 SA, hospitalisée pour dyspnée, douleur lombaires autour de 10 jours post-vaccination à 32 SA, diagnostic d'embolie pulmonaire bilatéral proximal (angioscanner) accompagnée d'un foyer d'infarctus au lobe inférieur droit. Traitement par HBPM et évolution favorable.

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

Contractions utérines (n=6) :

Un nouveau cas sur la période.

F 30-35 ans, 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.

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

F 25-30 ans, hypothyroïdie sévère mal équilibrée, D1 à 33 SA, hospitalisée pour **contractions utérines** associées à des **vomissements** et **diarrhées**, 24 heures post vaccination. Décision d'une césarienne devant une anomalie du rythme cardiaque fœtale. Fille, 2150 g, Évolution favorable.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2 à 37 SA, **contractions utérines** quelques heures post vaccination. Au monitoring tachycardie fœtale, déclenchement de l'accouchement pour éviter une souffrance fœtale prolongée. Évolution favorable.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2 à 19 SA, hospitalisée pour **contractions utérines** associées à des **douleurs pelviennes** et une **faiblesse des membres inférieurs**, 24 heures post vaccination. Rétablie en 36 heures.

F 30-35 ans, R1 à 35 SA, Contractions utérines 5h après injection. En cours de rétablissement lors de la déclaration.

Tableau 10. Description des cas de contractions utérines

		Nbre	%
Age	[20-25ans[0	0%
	[25-30ans[3	50%
	[30-35ans[3	50%
	[35-40ans[0	0%
	[40-45ans[0	0%
Dose	D1	3	50%
	D2	2	33%
	R1	1	17%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	6	100%
	> 3 jours	0	0%
Durée	[0-24 h[0	0%
	[24-48 h[3	50%
	[48-72 h[0	0%
	[72-96 h]	0	0%
	> 96 h	0	0%
	Inconnue	3	50%
Période de grossesse	2em trimestre	2	33%
	<i>[16-19SA]</i>	2	
	<i>[20-24SA]</i>	0	
	<i>[25-28SA]</i>	0	
	<i>non précisé</i>	0	
	3em trimestre	4	67%
	<i>[29-32SA]</i>	0	
	<i>[33-36SA]</i>	2	
	<i>[37-41SA]</i>	1	
	<i>non précisé</i>	1	
Non précisée	0	0%	

Métrorragies (n=6) :

Deux nouveaux cas sur la période

F 35-40 ans, 2^{ème} trimestre de grossesse, sans ATCD, D1 à 16SA, hospitalisée pour **métrorragies** importantes 7 jours après vaccination. A 19 SA évolution favorable. A suivre.

F 30-35 ans, 1^{er} trimestre de grossesse, sans ATCD, D1, grossesse gémellaire, hospitalisation pour **métrorragie** avec menace de fausse couche ; 24 heures post vaccination. Evolution non précisée.

F 35-40 ans, 2^{ième} trimestre de grossesse, sans ATCD, D1, hospitalisée pour **métrorragie** et **rupture prématurée des membranes** ; 7 jours post vaccination. Guérison sans séquelle en 15 jours.

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 à 16 SA, présente des **saignements** 24 heures post vaccination. Évolution favorable. Pas de récurrence à D2.

F 30-35 ans, sans ATCD, D2 à 12 SA, fièvre, fatigue, céphalées puis métrorragies à J2 de D2. A l'échographie, volumineux hématome au pôle inférieur de l'œuf + décollement trophoblastique.

F 30-35 ans, ATCD : hypothyroïdie, R1 1^{er} trimestre, métrorragies à J1 de la vaccination. En cours de rétablissement lors de la déclaration.

Le lien entre la survenue de métrorragies et le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.

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 et que Comirnaty® (Pfizer) est plus utilisé que Spikevax® (Moderna). Néanmoins, sur cette période, il y a plus d'effets indésirables rapportés avec Spikevax® que sur les périodes précédentes.

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, il existait souvent des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans. Par ailleurs, deux études récentes (2,3) ne retrouvent pas de sur risque de fausse couche chez les femmes enceintes vaccinées par vaccins ARNm par rapport à la population générale (Voir chapitre « Données de la littérature », « données observationnelles »). **Ces données portant sur d'importants effectifs sont rassurantes quant au risque de fausse couche en cas d'exposition en début de grossesse.**

Vingt-quatre morts *in utero* ont été rapportées, 17 avec Comirnaty® et 7 avec 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.**

Vingt-deux cas de malformations ont été rapportés avec Comirnaty® dont 10 nouveaux cas sur la période. Dans seulement 2 cas sur 22 (spina bifida et hydrocéphalie), il y a eu vaccination dans la période à risque du type de malformation rapportée. **A ce jour, les études publiées (voir chapitre V) ne rapportent pas de données inquiétantes quant au risque de malformation des vaccins Covid19.** Pour les 20 autres cas, la vaccination a eu lieu dans une période qui n'est pas compatible avec le rôle du vaccin dans la survenue des malformations observées.

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

Il y a eu 1 nouveau cas d'**effet indésirable thrombotique grave** (embolie pulmonaire) post vaccination sur la période avec Spikevax®. Le nombre total de cas est donc de 13 (11 avec Comirnaty®, 1 avec Vaxzevria® et 1 avec Spikevax®).

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 (4). L'incidence de ces évènements chez les femmes enceintes non vaccinées reste néanmoins très faible, autour de 0,1 % (5). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (5,6). Sur 13 cas d'évènement thromboembolique, on note dans 6 cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, antécédent de thrombose, pathologie auto-immune ou héréditaire, 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 sur la période portant à 31 le nombre de cas de **contractions utérines douloureuses** post-vaccination (25 Comirnaty® + 6 Spikevax®) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 72h pour 20 cas et régression dans les 72h) pour 14 cas. Il y a eu 2 cas de réintroduction positive. 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 continuer à être surveillé.**

Quatorze cas de **métrorragies** ont été rapportés après vaccination (8 Comirnaty® et 6 Spikevax®). Dans 11 cas sur 14, la chronologie (délai d'apparition, évolution) était compatible avec le rôle du vaccin et dans 2 cas il y a eu une réintroduction positive. A ce jour le lien avec le vaccin ne peut être établi mais compte tenu des troubles menstruels rapportés en population générale ces effets font l'objet d'une surveillance.

Six cas de HELPP syndrome ont été rapportés avec Comirnaty®. Il n'y a pas de nouveau cas sur la période. Le HELLP syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale. Il est précédé, le plus souvent, d'une prééclampsie et associe une thrombopénie, une cytolysé hématique et une hémolyse. Les causes et le mécanisme de HELLP syndrome sont méconnus. Il pourrait être lié à un défaut d'implantation trophoblastique conduisant à une microangiopathie gravidique disséminée. Les 6 cas rapportés sont insuffisamment documentés ; les antécédents des patientes et les données cliniques sont souvent manquants. Dans 3 cas, le délai entre la vaccination et le HELLP syndrome est court et semble incompatible avec le rôle du vaccin. En effet, le HELLP syndrome est une pathologie d'installation progressive qui est généralement diagnostiqué entre 24 et 39 SA (en moyenne à 33 SA). Dans 1 cas, une hypertension était déjà présente avant la vaccination et il existait un facteur de risque important (IMC à 47). Dans un autre, des métrorragies avaient été rapportées en début de grossesse avant vaccination. Au total, neuf cas dont 3 français ont été enregistrés dans Vigibase®, la base mondiale de Pharmacovigilance, ce qui reste limité. **A ce jour, il ne semble pas y avoir de signal. Ce type d'effet indésirable doit toutefois être surveillé.**

IV. Résultats « Cas allaitement »

Au total, 134 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 111 avec Comirnaty®, 7 avec Vaxzevria®, 16 avec Spikevax® et aucun avec le vaccin Janssen ; correspondant à 229 évènements. Les cas rapportés sur la période concernaient le vaccin Comirnaty® (n=25), Spikevax® (n=5) et Vaxzevria® (n=2). La répartition de ces signalements est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Données générales des cas « allaitement »

	Sur la période	Cumulatif	%
Nb total de cas allaitement	32	134	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	9	47	35 %
Nombre de cas graves	1	15	11 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	23	90	67 %
<i>PS</i>	9	44	33 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	14	38	28 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	8	50	37 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	10	46	34 %

Les 46 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 96 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus (90 %). Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. Il n'y a eu aucun évènement grave chez la mère allaitante sur la période du rapport.

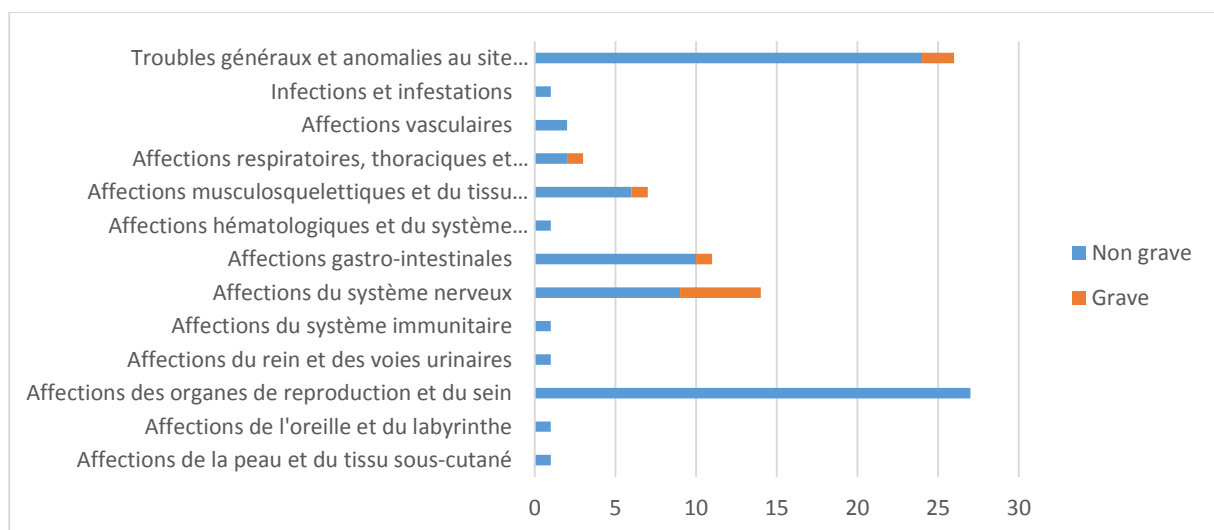


Figure 2 : Effets indésirables (SOC) cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus

Les effets rapportés chez l'enfant allaité sont assez hétérogènes, non graves en majorité (80%) et avec des délais de survenue variables, de quelques heures à 14 jours après la vaccination maternelle. Vingt-neuf de ces cas concernaient des effets survenant après la D1, 12 après la D2, 7 sont survenus après les 2 doses et le nombre de doses était inconnu dans 2 cas. Un seul cas grave a été rapporté sur cette période (détails ci-dessous).

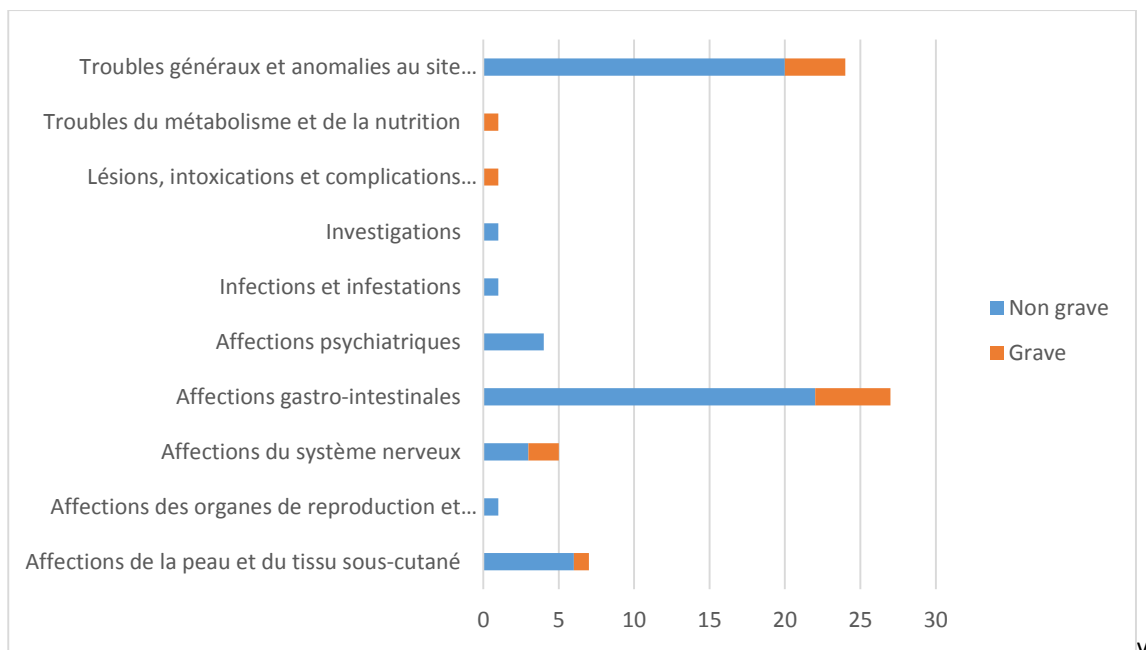


Figure 3 : Effets indésirables cumulatifs (SOC) chez l'enfant allaité tous vaccins confondus

1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

7 cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités sur la période du rapport.

Un cas a été considéré comme grave et a fait l'objet d'un cas marquant. Il s'agit d'un nourrisson aux antécédents de crises convulsives avec ATCD familiaux d'épilepsie néo-natale sur mutation dans le gène KCNQ2. Traitement par Keppra. Il s'agit d'une aggravation de l'épilepsie constatée dans les quelques heures après que sa mère ait reçu la 1^{ère} et 2^{ème} injection du vaccin COMIRNATY :

- 2 heures après la D1 : perte de contact de quelques minutes suivi de dyspnée superficielle. Hospitalisation. Dans la soirée, raideur des membres, révulsion oculaire transitoire avec mouvements de pédalage des membres inférieurs et boxe des membres supérieurs : traitement par Rivotril et Dilantin devant la persistance des mouvements anormaux.
- J+1 : pas de récurrence de crises sous Keppra, comportement habituel. Vers 20 heures : absence d'une minute
- J+2 : 2 épisodes d'absences durant une minute. Puis crise tonico-clonique généralisée de 4min30 avec reprise d'une conscience normale sans administration de traitement. Quelques heures plus tard : crise généralisée durant 11 minutes, administration de Rivotril et Dilantin. Introduction de Depakine progressivement permettant une stabilisation clinique
- J+10 : convulsions tonico-cloniques généralisées des 4 membres à l'éveil sans fièvre : administration de Valium puis hospitalisation. Le lendemain : pas de récurrence de crise, retour à domicile.
- 10 jours plus tard, la maman reçoit une deuxième injection. Le même jour à 20h : nouvelle crise tonico-clonique généralisée durant moins de 3 minutes, avec révulsion oculaire. Pas de Valium® nécessaire. Hospitalisation pour surveillance. J + 1 : une crise à type d'absence durant 1 min 30. Majoration de la Depakine®. J+2 : 3 crises tonico-cloniques de 30 secondes à 11h30, puis de 2 minutes à 15h et à 19h30. Retour à domicile après 3 jours devant absence de récurrence.
- 3 semaines plus tard, après majoration du traitement par Depakine®, le patient n'a pas présenté de crise, les parents ont noté cependant des mouvements anormaux à type de secousses ou d'extension tonique du bras à l'endormissement ou au réveil.

Il s'agit du premier cas de ce type rapporté depuis le début du suivi. A ce stade le lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

Les autres cas sont détaillés ci-dessous :

- Nourrisson ayant présenté fièvre à 39,2 °C et diarrhées durant 36 heures, 4 jours après la D1 chez sa maman.
- Perte de cheveux générale rapportée par la maman d'un enfant de 2 ans toujours allaité, 4 jours après la D2 de sa maman. Guérison en 2 mois.
- Nourrisson prématuré (33 SA et 3 jours) avec reflux gastro œsophagien. Suite à l'allaitement ayant lieu après la vaccination (D2), la maman rapporte que son enfant était asthénique pendant 48H avec des pleurs inhabituels en journée. A noter épisode concomitant à une période de fortes chaleurs.
- Enfant de 2 ans, allaitement maternel en cours. 2 jours après la vaccination maternelle, hyperthermie sans plus d'information. Le lendemain, premier épisode de convulsion hyperthermique avec phase tonique, cris et révulsion oculaire, puis convulsions généralisées de 1-2 minutes avec cyanose des lèvres. Notification non confirmée médicalement sans critère de gravité retenu.
- Diarrhées et selles de couleurs anormales chez un nourrisson, le lendemain de la D1 de la maman
- Vomissements en jet avec agitation et pleurs chez un nourrisson allaité exclusivement, 24h après que sa maman ait reçu une deuxième injection de Comirnaty®.

1.2 Effets sur la lactation

Onze cas rapportés sur la période du rapport :

- 7 concernent une diminution de la lactation chez des femmes allaitantes survenant entre 2 heures et 2 jours après la vaccination. Ces diminutions de lactation sont survenues dans 3 cas après une D1, dans 3 cas après une D2 et dans un cas après la D1 et la D2. Les enfants étaient âgés de 1 mois à 2 ans et demi. A noter dans 2 cas un syndrome grippal concomitant suite à la vaccination.
- Les 4 autres cas concernaient une mastite ou engorgement/douleurs mammaires :
 - Patiente de 30-35 ans. Mastite sein droit 72h après la première injection et également après la deuxième injection
 - Patiente de 40-45 ans. Présente un sein douloureux, un engorgement, des maux de tête associées à des sueurs nocturnes 3 jours après la D1.
 - Patiente de 35-40 ans qui présente 2 jours après sa D3 des douleurs et rougeurs au sein gauche ainsi qu'un engorgement de celui-ci entraînant difficultés à allaiter (la patiente allaite depuis 2 mois). Ces symptômes ont débuté en même temps qu'un syndrome grippal mais ont persisté après résolution de ce dernier.
 - Patiente de 35-40 ans ayant présenté une mastodynie gauche, un gonflement et sensation de chaleur du sein gauche et une apparition de plaques érythémateuse, 7h après la D1. Ces effets indésirables ont été résolutifs 3 jours après leur apparition

2. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Le seul cas rapporté sur la période du rapport concernait un nourrisson de 24 mois, ayant présenté un pic fébrile 1 heure environ après l'allaitement maternel intervenu 8 heures après l'injection du vaccin chez la mère.

3. Vaccin Spikevax® Moderna

3.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

Pas de cas sur la période

3.2 Effets sur la lactation

Trois cas ont été rapportés sur la période du rapport :

- Patiente de 25-40 ans. Lactation diminuée transitoirement le lendemain de la D1. Evolution favorable en 3 jours
- Suspicion de mastite (gonflement avec induration et douleurs du sein gauche, avec aggravation progressive et fébricule à 38,2) non confirmée médicalement chez une femme de 30-35 ans.
- Patiente de 35-40 ans rapportant une très forte diminution du volume de lait maternel le lendemain de la D1, puis un arrêt complet des montées de lait.

4. Discussion effets indésirables « allaitement »

Au total 50 enfants allaités âgés de 1 mois à 2 ans et demi ont présenté des effets indésirables après la vaccination maternelle. Les effets rapportés sont variés (troubles généraux, affections de la peau ou affections gastro intestinales) avec principalement des troubles généraux dominés par des épisodes fébriles et troubles gastro intestinaux survenant dans des délais variables après la vaccination de la mère. Ces signalements ne permettent pas d'établir un lien entre la vaccination et les effets rapportés. S'agissant des effets sur la lactation, il semble y avoir une prédominance de notifications de baisse de la lactation mais les dossiers sont succincts et les effets rapportés subjectifs sans confirmation objective. L'âge des enfants n'est souvent pas renseigné de même que le type d'allaitement en place. Aucun lien avec la vaccination ne peut donc être établi.

5 cas supplémentaires de mastite/suspicion de mastite porte le total à 8 cas depuis le début du suivi. La mastite est un évènement fréquent dont l'incidence varie entre 2,9 et 33 % (7) en fonction des pays dont 74 à 95 % dans les 12 premières semaines post-partum. Le nombre de cas rapporté est donc bien inférieur à ce que

l'on pourrait attendre. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure à un lien avec la vaccination mais ces effets font l'objet d'une surveillance particulière.

A ce stade, 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 19 pendant la grossesse, bénéfices et risques des vaccins contre la COVID 19 pendant la grossesse et bénéfices et risques des vaccins contre la COVID 19 pendant l'allaitement. La stratégie de recherche a été adaptée selon la question étudiée. Les données concernant le risque de la COVID 19 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.

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 (8,9).

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 terminée et en cours d'évaluation pour implémentation dans le RCP (10).

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 (11).

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 (12). Moderna a signalé 13 grossesses dans son essai clinique, dont six dans le groupe vacciné et sept dans le groupe placebo (9)

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 et une grossesse extra-utérine dans le groupe vacciné, un avortement incomplet et 2 IVG dans le groupe placebo (11).

1.3 Données observationnelles

Depuis la première publication des CDC (13) portant sur une large série de femmes enceintes exposées aux vaccins à ARNm aux USA (n=35 691) d'autres études plus robustes méthodologiquement ont été publiées. La revue de la littérature pour les données observationnelles se focalisera donc dorénavant sur ces études et nous ne détaillerons plus les séries de cas qui ne permettent aucune conclusion.

S'agissant du risque de fausse couche, les premières données rassurantes de la série des CDC, malgré une méthodologie de calcul inadapté (14), ont été confirmées par plusieurs études plus robustes et une mise à jour de leur propres données montrant des résultats similaires (3,15,16) . D'autres études avec de plus petits effectifs ne retrouvent pas non plus d'augmentation du risque de fausse couche ou mort fœtale (17,18)

Ces données portant sur d'importants effectifs permettent d'être rassurants quant au risque de fausse couche en cas d'exposition en début de grossesse

Les résultats des autres études sont résumés dans le tableau 11 et ne rapportent pas d'éléments inquiétants en termes d'effets indésirables chez la femme enceinte, de complications gynécologiques ou obstétricales, ou de troubles néonataux. Le taux d'effets secondaires du vaccin semble être similaire dans les populations de femmes enceintes et non enceintes (17,19).

Tableau 11. Récapitulatif des études observationnelles s'intéressant au risque des vaccins COVID pendant la grossesse

Effets indésirables (systémiques + locaux) maternels			
Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Bookstein <i>et al.</i> (19)	Cohorte/Israël Auto-questionnaire	539 femmes enceintes ayant reçu 2 doses de vaccin vs 260 femmes non enceintes vaccinées matchées sur l'âge	<ul style="list-style-type: none"> • Première dose Réaction point injection : 358 (91.8%) vs 250 (96.2%), p=0.02 Eruption : 3 (0.8%) vs 2 (0.8%), p=1 Fièvre > 38 : 6 (1.5%) vs 1 (0.4%), p=1 Fatigue sévère : 100 (25.6%) vs 72 (27.7%), p= 0.56 Arthralgie : 4 (1.0%) vs 10 (3.8%), p=0.01 Myalgie : 23 (5.9%) vs 50 (19.2%), p<0.001 Adénopathie axillaire : 1 (0.3%) vs 4 (1.5%), p=0.08 Paresthésie : 9 (2.3%) vs 4 (1.5%), p=0.49 Céphalées : 18 (4.6%) vs 45 (17.3%), p<0.001 • Deuxième dose Réaction point injection : 360 (92.3)235 (90.4), p=0.38 Eruption : 5 (1.3%) vs 1 (0.4%), p=0.23 Fièvre > 38 : 5 (9.0%) vs 26 (10.0%), p=0.66 Fatigue sévère : 220 (56.4%) vs 154 (59.2%), p=0.47 Arthralgie : 16 (4.1%) vs 56 (21.5%), p<0.001 Myalgie : 94 (24.1%) vs 128 (49.2%), p<0.001 Adénopathie axillaire : 8 (2.1%) vs 25 (9.6%), p<0.001

			Paresthésie : 18 (4.6%) vs 3 (1.2%), p=0.01 Céphalées : 40 (10.3) vs 127 (48.8), p<0.001
Complications obstétricales/gynéco			
Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Wainstock <i>et al.</i> (20)	Cohorte/Israël Centre médical universitaire de Soroka	913 femmes enceintes vaccinées (155 (17,0 %) ont reçu une dose, et 758 (83,0 %) ont reçu deux doses) 3 486 femmes enceintes non vaccinées pendant ou avant la grossesse	Troubles hypertensifs liés à la grossesse : ORa 1.13 (0.78-1.62) Oligohydramnios : ORa 0.84 (0.52-1.40) Polyhydramnios : ORa 0.77 (0.29-2.03) Présentation pathologique : ORa 0.96 (0.63-1.48) Liquide amniotique coloré au méconium : ORa 0.52 (0.32-0.83) Surveillance fœtale non rassurante : ORa 0.70 (0.48-1.01) Accouchement par césarienne : ORa 0.93 (0.75-1.16) Accouchement par extraction manuelle sous vide : ORa 0.99 (0.63-1.57) Hémorragie du post-partum : ORa 1.46 (0.63-3.38) Fièvre post-partum de la mère : ORa 0.73 (0.15-3.51)
Bleicher <i>et al.</i> (17)	Cohort/Israël Autoquestionnaires en ligne	Femmes enceintes vaccinées (n=202) et non vaccinées (n=124)	Critère composite de complications de la grossesse (saignement vaginal, fausse couche, retard de croissance fœtale, diabète, maladie hypertensive, malformations fœtales échographique, travail prématuré et contractions prématurées) 32 (15.8%) vs 25 (20.2%), <i>p=0.37</i> Saignement antepartum : 4 (1.9 %) vs 7 (5.6 %), <i>p=0.11</i> Contractions prématurées : 4 (1.9%) vs 4 (3.2%), <i>p=0.48</i>
Rottenstreich <i>et al.</i> (21)	Cohorte /Israël Bases de données	Femmes enceintes vaccinées au cours du troisième trimestre de la grossesse (n=712) Femmes enceintes non vaccinées (n=1 063)	Critère composite d'issue défavorable maternelle (chorioamnionite, hémorragie du post-partum, endométrite, transfusion sanguine, césarienne, admission en soins intensifs et durée d'hospitalisation de la mère de >5 jours pour un accouchement par voie vaginale et de >7 jours pour une césarienne) aOR 0.8 (0.61-1.03)

Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n= 140) Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	Critère composite d'indice d'effets indésirables (décès maternel, décès néonatal intra-partum ou dans les 7 jours suivant la naissance, poids de naissance de ≥ 2500 g et ≥ 37 semaines de grossesse, encéphalopathie hypoxique-ischémique, rupture utérine, admission de la mère en soins intensifs, retour en salle d'opération dans les 72 heures suivant l'accouchement, hémorragie post-partum, lacération du troisième ou quatrième degré, score d'Apgar à 5 minutes de < 7 avec un poids de naissance de ≥ 2500 g et ≥ 37 semaines de gestation, admission en soins intensifs néonataux, traumatisme néonatal à la naissance) : 4.9 % (91/1862) vs 5.0% (7/140) (IC à 95 % 3.6 %-3.6 %) Éclampsie ou prééclampsie jusqu'à 72 heures après l'accouchement : 1 (0,7%) vs 23 (1,2%), $p=1$ Hypertension gestationnelle : 19 (13.6%) vs 225 (12.1%), $p=0.60$
Troubles néonataux			
Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Wainstock <i>et al.</i> (20)	Cohorte/Israël Centre médical universitaire de Soroka	913 femmes enceintes vaccinées (155 (17,0 %) ont reçu une dose, et 758 (83,0 %) ont reçu deux doses) 3 486 femmes enceintes non vaccinées pendant ou avant la grossesse	Petit pour l'âge gestationnel : ORa 0.79 (0.48-1.31) Fièvre post-partum du nouveau-né : ORa 1.45 (0.26-8.11) Complications respiratoires du nouveau-né : ORa 0.88 (0.44-1.793)
Rottenstreich <i>et al.</i> (21)	Cohorte /Israël Bases de données	Femmes enceintes vaccinées au cours du troisième trimestre de la grossesse (n=712) Femmes enceintes non vaccinées (n=1 063)	Critère composite d'issue défavorable néonatale (Mort fœtale intra-utérine, score d'Apgar ≤ 7 à 1 minute, score d'Apgar ≤ 7 à 5 minutes, admission en unité de soins intensifs néonataux, asphyxie néonatale, hémorragie intracrânienne, syndrome d'aspiration méconiale, hyperbilirubinémie, convulsions néonatales, hypoglycémie néonatale, septicémie néonatale et recours à la ventilation mécanique) ORa 0.5 (0.36–0.74)
Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n=140)	Faible poids à la naissance (< 2500 g) : 11 (7.9%) vs 121 (6.5%), $p=0.53$ Très faible poids à la naissance (< 1500 g) : 3 (2,1%) vs 21 (1,1%), $p=0.23$

		Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	
Lipkind <i>et al.</i> (22)	Cohorte/USA Vaccine data Link	10064 femmes enceintes ayant reçu ≥1 dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse 36015 femmes enceintes non vaccinées	Naissance prématurée (<37 semaines de gestation) : HRa 0.91 (0.82–1.01) Petit poids de naissance (poids de naissance <10e percentile pour l'âge gestationnel) : HRa 0.95 (0.87–1.03)

Décès in utero

Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Kharbanda <i>et al.</i> (3)	Cas-témoin/USA Vaccine Safety Datalink	3 160 avortements spontanés et 92 286 grossesses en cours	Probabilité d'exposition à une vaccination COVID-19 dans les 28 jours précédents ORa 1.02 (0.96-1.08).
Magnus <i>et al.</i> (16)	Cas-témoins/Norvège Registre norvégien	4521 avortements spontanés avant 14 semaines de grossesse 13956 grossesses en cours au premier trimestre	Probabilité d'exposition à une vaccination COVID dans les 3 ou 5 semaines précédents OR 0.91 (0.75-1.10) et OR 0.81 (0.69-0,95) respectivement
Bleicher <i>et al.</i> (17)	Cohort/Israël Auto-questionnaires en ligne	Femmes enceintes vaccinées (n=202) Femmes enceintes non vaccinées (n=124)	Perte de grossesse jusqu'à 13 semaines de gestation : 2 (0,9 %) vs 1 (0,8 %), $p = 1,00$

Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n=140) Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	Mortinaissance : 0 (0,0%) vs 6 (0,3%), $p=1,00$
----------------------------	--	---	---

Résultats statistiquement significatifs

Nouvelle étude par rapport précédent rapport

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 (20) : 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 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^{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=4 455 dont 5 411 (54,2 %) en allaitement exclusif) a évalué l'impact des vaccins sur l'allaitement maternel et/ou les capacités d'expression de lait (23). 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

Une étude de cohorte américaine portant sur des auto-questionnaires délivrés à des femmes allaitantes (n = 180) 7 jours après chaque dose de vaccin à ARNm retrouve des résultats similaires (24) :

- Peu d'événements ont été signalés chez les enfants après la vaccination de la mère, le plus fréquent était l'irritabilité.
- Une petite proportion de femmes a signalé une réduction de la production de lait après la dose 1 (n=15) et la dose 2 (n=20). Cependant, dans tous les cas, la mère a signalé que la production de lait était revenue à la normale dans les 72 heures. Des cas d'augmentation de la production de lait ont aussi été rapportés en plus faible proportion.

Une étude de cohorte (25) portant sur 88 professionnelles de santé allaitantes ayant reçu deux doses de vaccin BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) a identifié les éventuels effets indésirables chez la mère et l'enfant grâce à des questionnaires en ligne. Plus de la moitié des participantes ont rapporté des signes de réactogénicité. Concernant les effets en lien avec l'allaitement trois (3,4 %) femmes ont rapporté la survenue de mastite et une, un engorgement mammaire. Pas de troubles de la lactation après la vaccination et pas d'effets indésirables chez l'enfant allaité. A noter toutefois, que seulement trois quarts des participantes ont allaité leur enfant au cours des 72 heures qui ont suivi la vaccination, en lien avec les recommandations des autorités sanitaires locales d'interrompre l'allaitement pendant une semaine au maximum.

Dans une cohorte prospective (26) de 50 personnes allaitantes ayant reçu des vaccins à base d'ARNm les symptômes chez la mère et l'enfant ont été évalués par des questionnaires détaillés. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté chez les mères ou les nourrissons allaités. 12 % des mères rapportent au moins un symptôme chez l'enfant après la D1 (principalement des symptômes gastro-intestinaux et des modifications du sommeil), aucun après la D2. Deux mères ont signalé une production de lait légèrement inférieure dans les 24 à 72 heures suivant l'administration du vaccin.

Ces études reposant sur des données assez subjectives, non confirmées médicalement le plus souvent, ne permettent aucune conclusion quant à l'impact de la vaccination sur l'allaitement et ne rapportent aucun élément inquiétant.

VI. Conclusion

La majorité des effets indésirables rapportés concerne Comirnaty® qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes 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 risque étaient associés dans 30 % des cas. Néanmoins, les données récentes de la littérature sur d'importants effectifs n'orientent pas vers une augmentation du risque de fausse couche. En effet, 2 études se sont particulièrement intéressées à ce risque de FCS et ne retrouvent pas de lien avec la vaccination contre la COVID-19.

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*, les HELLP syndromes et les cas de contractions utérines et de métrorragies sont à surveiller.

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature concernant l'allaitement et vaccin contre la COVID-19 mais la survenue de mastite est à surveiller. 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. Par ailleurs, il faut souligner que les données actuelles de la littérature internationale mettent en évidence, de manière concordante, que l'infection maternelle au SARS-CoV-2 augmenterait le risque de complications fœtales, maternelles, et néonatales. Il paraît donc important de rappeler les recommandations actuelles de vacciner toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse. Pourtant, des données internationales récentes montrent que le taux d'acceptation du vaccin contre le SRAS-CoV-2 chez les femmes enceintes semble encore faible (27). La proportion de femmes effectivement disposées à se faire vacciner pendant la grossesse serait de 49,1 % (IC 95 %, 42,3-56,0), et celle des femmes qui allaitent de 61,6 % (IC 95 %, 50,0-75,0).

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. 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.
3. 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>
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. World Health Organization. Mastitis : causes and management [Internet]. World Health Organization; 2000 [cité 15 déc 2021]. Report No.: WHO/FCH/CAH/00.13. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66230>
8. 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>
9. 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>
10. Stebbings R, Maguire S, Armour G, Jones C, Goodman J, Maguire AK, et al. Developmental and reproductive safety of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) in mice. *Reprod Toxicol Elmsford N*. sept 2021;104:134 - 42.
11. 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>
12. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
13. 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;
14. Sun H. On Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 8 sept 2021;10.1056/NEJMc2113516#sa1.
15. 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*. 14 oct 2021;385(16):1533 - 5.
16. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med*. 20 oct 2021;

17. 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.
18. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol Mfm*. nov 2021;3(6):100467.
19. 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.
20. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 1 oct 2021;39(41):6037- 40.
21. Rottenstreich M, Sela H, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. [cité 13 oct 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.16941>
22. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, et al. 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*. 7 janv 2022;71(1):26- 30.
23. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krutsch 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>
24. Bertrand K, Honerkamp-Smith G, Chambers CD. Maternal and Child Outcomes Reported by Breastfeeding Women Following Messenger RNA COVID-19 Vaccination. *Breastfeed Med*. 1 sept 2021;16(9):697- 701.
25. Low JM, Lee LY, Ng YPM, Zhong Y, Amin Z. Breastfeeding Mother and Child Clinical Outcomes After COVID-19 Vaccination. *J Hum Lact*. 29 oct 2021;089033442110565.
26. Golan Y, Prael M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine Related Antibodies in Mother-Infant Dyads. *Front Immunol*. 3 nov 2021;12:777103.
27. Worldwide beliefs among pregnant women on SARS-CoV-2 vaccine: a systematic review - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211521009994>
28. 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.
29. 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.
30. 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;
31. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 1 sept 2020;370:m3320.

32. Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, et al. Coronavirus disease 2019 pandemic and pregnancy and neonatal outcomes in general population: A living systematic review and meta-analysis (updated Aug 14, 2021). *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 2022;101(1):7- 24.
33. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature.* 9 mars 2021;591(7849):193 - 5.
34. 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.
35. 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.
36. University of California, San Francisco. Assessing the Safety of Pregnancy In the CoRonavirus pandEmic: a Nationwide Prospective Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 mai [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04388605. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605>
37. 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*; 2021 févr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04462367. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367>
38. Koç EME. Comparison of Hematological Parameters and Perinatal Outcomes in COVID-19 Pregnancies and Healthy Pregnancy Cohort [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04515108. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108>
39. Carlsson Y. COPE - COVID-19 in Pregnancy and Early Childhood - a Study Protocol for a Prospective Multicentre Cohort Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04433364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364>
40. Universidade Nova de Lisboa. COVID-19 and Pregnancy Outcomes: a Portuguese Collaboration Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04416373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373>
41. Hopital Foch. COVID-19 and Pregnancy: Placental and Immunological Impacts [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04726111. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111>
42. Michael A. Effect of Covid-19 on Outcomes of Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04629001. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001>
43. University of Sao Paulo General Hospital. Exploratory Study in COVID-19 During Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04647994. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994>
44. Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre. Impact of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Newborns and Young Children [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04432779. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779>
45. Abdelreheem RA. The Impact of COVID -19 Pandemic Stress on Sex Ratio at Birth and Other Pregnancy Outcomes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 avr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04839068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068>
46. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 7 sept 2021;
47. 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;

48. Morgan JA, Biggio JRJ, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P, et al. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol*. 13 oct 2021;10.1097/AOG.0000000000004621.
49. 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>
50. 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;
51. 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>
52. 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.
53. 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).
54. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasano A, Gray KJ, Alter G, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 7 févr 2022;
55. Fu W, Sivajohan B, McClymont E, Albert A, Elwood C, Ogilvie G, et al. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 4 nov 2021;

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.

Cinq méta-analyses correspondant aux critères d'inclusion (28–31) ont été incluses. Les critères d'inclusion sont assez différents pour chacune de ces méta-analyses. 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), des décès maternels et du risque d'admission en réanimation chez les femmes enceintes. Ces résultats sont en effet statistiquement significatifs dans les 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 prééclampsie, 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) (29).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (28,29)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (30,31)
- inclusion de méta analyses avec comparaison externe (30–32)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (33–35). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (36–45).

Tableau 12. 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>
Allotey et al (31)	1 ^{er} Décembre 2019 au 6 Octobre 2020	47 études portant sur 2607 femmes enceintes	Cohortes incluant des cohortes historiques sans plus d'information	Femmes enceintes avec covid-19 <i>versus</i> celles sans covid-19 Covid-19 confirmé = confirmation en laboratoire de l'infection par le SRAS-CoV-2, indépendamment des signes et symptômes cliniques Covid-19 suspect = diagnostic basé uniquement sur des résultats cliniques ou radiologiques	Newcastle Ottawa	Décès maternels OR 2.85 (1.08–7.52) I² 0%; 8 études Admission soins intensifs OR = 18.58 (7.53 to 45.82.95) I² = 0; 7 études Césarienne OR = 1.12 (0.91 to 1.38) I ² = 57.6%; 21 études	Prématurité OR 1.47 (1.14 to 1.91) I² = 18.60%; 18 études	Décès néonataux OR=2.77 (0.92 to 8.37) I ² = 0%; 8 études Admission en réanimation néonatale OR 4.89 (1.87–12.81) I² = 96.2%; 10 études Score d'Apgar à 5 min anormal 1.38 (0.71–2.70) I ² 0 %; 6 études Détresse fœtale OR=2.37 (0.77 to 7.31) I ² = 0%; 2 études	Mortinaissance OR=2.84 (1.25 to 6.45) I² = 0%; 9 études
Wei S <i>et al.</i> (29)	Jusqu'au 29 janvier 2021	42 études portant sur 438 548 femmes enceintes	6 cohortes prospectives, 21 cohortes	Infection confirmée par le SRAS-CoV-2 chez une femme	Newcastle Ottawa/Non évalué	Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I² = 76%; 5 études	Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I² = 64%; 18 études	Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to	Mort <i>in utero</i> (20^{ème} semaine de grossesse ou plus)

			rétrospectives, 5 cas témoins.	enceinte vs femme enceinte avec tests PCR négatifs, femme enceinte avant la pandémie ou asymptomatique au début de la pandémie.		<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>	Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I ² = 85% ; 2 études	3.53) I ² = 8%; 3 études Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I ² = 0%; 5 études	OR 2.11 (1.14 to 3.90) I² = 24%; 6 études
Chmielewska B <i>et al.</i> (30)	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>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%; 2études</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 (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>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 néonatale OR 0.90 (0.80-1.01) I² = 0%; 7 études</p>	Mort in utero OR 1.28 (1.07-1.54), I²=63% ; 12 études

Melo et al. (28)	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		Prématurité OR 2.25 ((0.96, 5.31), I ² = 0% ; 3 études Poids de naissance MD = -124.16 (-260.54, 12.22; p = 0.07) I ² = 0%, 3 études		
Yang et al (32)	Jusqu'au 14 aout 2021	44 études		Femmes enceintes en période pandémique VS femmes enceintes en période pré-pandémique (cohortes historiques)	Newcastle Ottawa/Non évalué	Décès maternels OR 1.15 (1.05-1.26) I² 0%; 4 études	Prématurité (< 37 semaines) OR 0.95 ((0.80, 1.13), I ² = 92% ; 6 études Prématurité (< 34 semaines) OR= 0.86 (0.74-1.01) I ² = 67 % ; 10 études Prématurité (< 32 semaines) OR=0.93 (0.79-1.10) I ² =95 % ; 18 études Prématurité (< 28 semaines) OR 0.90 (0.81-1.00) I ² =48 % ; 13 études Petit poids de naissance OR=0.92 (0.81-1.04) I ² =70 % ; 10 études Très petit poids de naissance OR=1.03 (0.71-1.79) I ² =65 % ; 5 études Poids de naissance extrêmement faible	Décès néonataux OR= 1.56 (0.98-2.49) I ² = 94 % ; 6 études	Mort in utero OR 1.10 (0.98- 1.24), I ² =54% ; 25 études

							OR= 0.83 (0.32-2.17) I2 =72 % ;4 études		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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 (46) 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 (47). 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.

D'autres études plus récentes retrouvent des résultats similaires. Notamment, une étude de cohorte rétrospective (48) montre une association entre la vaccination contre le SRAS-CoV-2 et une probabilité plus faible d'apparition de COVID-19 sévères et de COVID-19 toute gravité confondue chez les patientes enceintes pendant la quatrième vague de SRAS-CoV-2 (prédominance du variant Delta), par rapport à des patientes enceintes non vaccinées. Cette étude a également mis en évidence un faible taux de vaccination chez les patientes enceintes (13,2 %).

Une transmission des anticorps neutralisant maternels au nouveau-né *via* le placenta a été observée sans que l'on puisse conclure à une protection (49,49–52). 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 (53). Selon une étude récente, La majorité des nourrissons nés de mères vaccinées contre le COVID présenteraient des anticorps anti-S persistants à 6 mois, par rapport aux nourrissons nés de mères infectées par le SRAS-CoV-2, en faveur de la vaccination à la fin du deuxième trimestre ou au début du troisième(54).

Des titres d'IgG, d'IgA et d'IgM ont également été détectés dans le lait maternel après la vaccination. Quelques études ont comparé les titres d'anticorps dans le lait maternel entre des femmes vaccinées et allaitantes et des femmes infectées et non vaccinées. Les résultats de ces études sont discordants et ne permettent pas de conclusion. Aucune de ces études n'a évalué le transfert d'anticorps au nourrisson (55), ne permettant aucune conclusion quant à la protection éventuelle conférée.