

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

Rapport N°10
03/12/2021 au 21/04/2022

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

Déclarations d'intérêt	4
I. Contexte	4
II. Méthode.....	4
III. Résultats « cas grossesse »	5
1. Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
2. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech.....	6
a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, ...) (n=271 El listés)	6
b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=73 Els listés)	7
c. Effets indésirables (EI) chez la mère (=579)	9
3. Vaccin Spikevax® Moderna	13
a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse,...) (n=40 El listés)	13
b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=4).....	14
c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=122)	14
4. Discussion effets indésirables graves « grossesse ».....	17
IV. Résultats « Cas allaitement »	19
1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech.....	21
1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité.....	21
1.2 Effets sur la lactation	22
2. Vaccin Spikevax® Moderna	22
2.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité.....	22
2.2 Effets sur la lactation	22
Trois cas ont été rapportés sur la période du rapport :	22
3. Discussion effets indésirables « allaitement »	22
V. Données de la littérature	23
1. Vaccins Covid 19 et grossesse.....	23
1.1 Données expérimentales.....	23
1.2 Essais cliniques	23
1.3 Données observationnelles	23
2. Vaccins Covid 19 et allaitement.....	33
VI. Conclusion	35
Annexe 2	45

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, **709** notifications d'effets indésirables (EIs) « grossesse » dont **121 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	121	709	
Nombre de cas graves	90	499	70%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	51	369	52%
PS	70	340	48%

Près de **84,5 %** 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	107	599	84%
Vaxzevria® Astrazeneca	2	18	2%
Spikevax® Moderna	17	97	14%
Covid-19 Vaccine Janssen	1	1	-
Total	127	715	100%

Pour certains cas d'effet indésirable, plusieurs vaccins étaient impliqués dans la survenue de l'effet indésirable.

2. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 599 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV dont **107 nouveaux cas**. Au total **923** effets indésirables ont été listés.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, ...) (n=271 EI listés)

Sur les 599 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 256 soit 42,7 % étaient des interruptions de grossesse (228 fausses couches, 20 morts *in utero* et 8 grossesses extra-utérines). Pour certains cas, plusieurs effets indésirables ont été listés.

32 nouveaux cas de FCS, 3 nouveaux cas de MIU et 1 nouveaux cas de grossesse extra-utérine ont été rapportés sur la période.

185 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 22 SA (43 données manquantes).

Tableau 3. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=228)
[2SA – 4SA[9
[4SA – 6SA[48
[6SA – 8SA[33
[8SA – 10SA[35
[10SA – 12SA[24
[12SA – 14SA[11
[14SA – 16SA[7
[16SA – 18SA[5
[18SA – 20SA[8
[20SA – 22SA[5
Donnée manquante	43

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 228 FCS, 112 soit 49,1 % sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 58 cas sur 228 (25,4 %), 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 170 autres cas, la présence de facteurs de risque n'était pas connue ou il n'y avait pas de facteurs de risques.

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 101 cas (44 %), d'une D2 dans 99 cas (43 %), d'un R1 dans 23 cas (10 %) et dans 5 cas (3 %) le rang vaccinal n'était pas précisé.

Parmi les nouveaux cas, notons un cas de FCS tardive avec thromboses au niveau du placenta :

F 25-30 ans, ATCD : accouchement par césarienne pour rupture prématurée des membranes à 35 SA, TVP au cours de la 1^{ère} grossesse, métrorragies à 8 et 12 SA. D1 + D2 à 14 et 16 SA. Découverte d'une **FCS à 18+5 SA** soit 4 semaines post-vaccination. L'examen placentaire retrouve des dépôts massifs de fibrinoïdes avec une nécrose ischémique des villosités avec thromboses sous-choriales associées. Diagnostic de TVP en post-partum chez la patiente. Bilan SAPL négatif.

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, plusieurs 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.

Vingt cas de mort *in utero* (MIU) ont été rapportés dont **3 nouveaux cas sur la période.**

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 à 15 SA et D2 à 18 SA. Survenue d'une **MIU** à 24 SA à 41 jours post D2. L'examen placentaire révèle la présence d'un vaste infarctus et d'un hématome basal reflétant un décollement placentaire. Brachymésophalangie bilatérale chez le fœtus.

F 35-40 ans, ATCD : Covid-19 en 2020, D1 à 30 SA, diagnostic de **MIU** dans un contexte fébrile à 37 SA, 52 jours post-vaccination. Délivrance naturelle sous ocytocine compliquée d'une hémorragie avec CIVD post-délivrance. Absence de thrombophilie, mutation sur le facteur V, polymorphisme sur le gène de la prothrombine. Pas de SAPL.

F 35-40 ans, ATCD d'endométriose, D1 à 29 SA. **MIU** à 30 SA + 2J, à J+4 post-vaccination. Dossier succinct.

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=73 Els listés)

- **Pathologies (n=34 Els listés) :**

10 nouveaux cas sur la période.

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

F 25-30 ans, D2 à 27 SA, ATCD non connus. Rupture de la membrane amniotique à J+2 post D2 et **naissance prématurée** à 35 SA.

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 entre 0 et 4 SA. **Rupture prématurée des membranes** à 26 SA ayant nécessité une césarienne en urgence avec naissance prématurée à 27 SA + 2 à plus de 5 mois post-vaccination.

F 35-40 ans, ATCD non connus, R1 à 37 SA. **Rupture des membranes** à 37+4 SA dans un contexte d'état grippal à J+3 post-vaccination. Accouchement par voie basse sans complications à 37+6 SA.

F 25-30 ans, ATCD : sleeve gastrectomie, 2 FCS à 6 et 8 SA. R1 à 22 SA. Survenue de gastralgies h+17 post-vaccination ayant conduit à une hospitalisation. **Naissance prématurée à 23 SA**, après rupture spontanée des membranes accompagnée de métrorragies, d'un enfant de 620 g né vivant puis décédé à 40 minutes.

F 30-35 ans, sans ATCD, D2 à 26 SA. **Naissance prématurée** à J+2 post-vaccination. Dossier succinct.

F 30-35 ans, autres médicaments : paroxétine, D1+D2. Diagnostic d'**HTAP** chez le nouveau-né suite à la survenue de plusieurs épisodes de cyanose avec apnées/bradycardie et hypertonie après la naissance. Convulsions à 2 jours de vie chez le nouveau-né sur **AVCs ischémiques bilatéraux** multiples de survenue *in utero*. L'imagerie cérébrale révèle la présence de lésions d'infarctus lacunaires sous-corticales, de collections sous-durales hémorragiques et d'un dépôt hémorragique intraventriculaire sans hydrocéphalie. Au niveau cardiaque, présence d'un shunt bidirectionnel à prédominance gauche-droite avec insuffisance tricuspидienne de grade 2.

F 30-35 ans, sans ATCD notoires, R1 à 17 SA. **Rupture prématurée des membranes** à 17+4 SA à J1 post-vaccination sans métrorragies, apyrexie. IMG à 20 SA devant la persistance d'un anamnios complet à J+12 post-

vaccination. L'examen anatomopathologique du placenta révèle une discrète réaction inflammatoire amniotique sans argument pour une placentite. Prélèvement vaginal : citrobacter koseri positif le jour de l'IMG.

F 40-45 ans, ATCD familiaux de diabète, R1 à 36 SA. **Rupture prématurée des membranes** 8h post-vaccination entraînant une consultation aux urgences. Accouchement spontané par voie basse à 36SA + 4 jours le lendemain de la vaccination. Possible dilatation pyélocalicielle chez le nouveau-né (diagnostic antérieur à la vaccination).

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 à 2 SA. L'échographie à 20 SA, 3 mois post vaccination, estime le poids fœtal au 21^{ème} percentile. Liquide amniotique en quantité normale, morphologie fœtale normale.

L'échographie à 32 SA révèle une biométrie fœtale inférieure au 1^{er} percentile avec un doppler ombilical révélant des résistances élevées en faveur d'une origine vasculaire du **retard de croissance intra-utérin**. Césarienne en urgence à 33 SA, naissance d'une fille sans malformations.

F 35-40 ans, sans ATCD, D1 + D2 à 17 et 20 SA. Découverte à l'échographie d'une **hémorragie cérébrale fœtale** à 25 SA ayant conduit à une IMG à 27+5 SA. Echographie normale à 22 SA L'autopsie confirme l'existence d'une hémorragie cérébrale chronique méningée quadri-ventriculaire et parenchymateuse bilatérale associée à un foyer de leucomalacie frontopariétale gauche ainsi qu'à une atrophie du thalamus homolatéral. Numération plaquettaire fœtale normale. L'examen placentaire révèle la présence de microthromboses vasculaires, fibrinoleucocytaires dans la circulation fœtale témoignant d'une hypercoagulabilité et d'une artériopathie déciduale maternelle.

- **Anomalies congénitales (33 notifications, 39 Els listés) :**

Onze nouveaux cas sur la période.

F, D2 à T1, découverte d'une **malformation cardiaque** à l'échographie à T2 ayant conduit à une IMG. Dossier patient succinct.

F, sans ATCD, D1 avant la grossesse. Grossesse à J+22 post-vaccination. Diagnostic d'une **malformation cardiaque** chez le fœtus à 16 SA ayant conduit à une IMG.

F 40-45 ans, ATCD : obésité, infertilité. D1 5 jours avant la grossesse. Terme à 39+6 SA, **retard staturo-pondéral** majeur chez le nouveau-né, diagnostic d'une **cardiopathie congénitale** avec une large CIV péri-membraneuse à 3 mois qui nécessite une opération.

F, sans ATCD, D1 + D2 à 3 et 6 SA. Diagnostic d'une **atrésie tricuspide** sans anomalie de la voie pulmonaire chez le fœtus, diagnostiquée à 22 SA ayant conduit à une IMG à 26 SA. Pas d'anomalie chromosomique.

F, ATCD : FCS en 2021, contexte d'insuffisance ovarienne précoce et parcours de PMA, traitée par progestérone, migraines traitées par naratriptan et ibuprofène. D1 à 20+3 SA, D2 à 23+3 SA. Diagnostic d'une **malformation cérébrale complexe** associant anomalies de la giration et de la ligne médiane à 32 SA ayant conduit à une IMG à 32+6 SA. L'analyse fœtopathologique estime une période de survenue des malformations entre 20 et 22 SA.

F, sans ATCD, D1 à 18 SA et D2 à 24 SA. L'échographie à 34 SA révèle une **dysgénésie tubulaire bilatérale congénitale** avec thrombose des veines rénales chez le fœtus et insuffisance rénale sévère. Diagnostic de syndrome de Potter. IMG à 35 SA.

F 25-30 ans, ATCD non connus, D1 + D2 vers 16-20 SA. Le nouveau-né présente une **hexadactylie bilatérale**.

F 35-40 ans, sans ATCD, D2 à T1. L'échographie à T2 révèle une **absence de rein gauche** chez le fœtus. Dossier succinct.

F, sans ATCD, R1 à 16+3 SA. L'échographie à 22 SA révèle des **valves urétrales postérieures** chez le fœtus.

F, ATCD : surpoids (IMC : 29.8), D1 à 3 SA. Découverte à l'échographie d'une **agénésie rénale gauche** à 25+4 SA. Sérologie rubéole positive. Accouchement par césarienne à 37+4 SA devant une anomalie du rythme cardio-fœtal et une pré-éclampsie débutante. L'enfant présente un petit poids à la naissance, l'échographie confirme l'absence de rein gauche ainsi qu'une **malformation du pouce droit** (malposition).

F 35-40 ans, sans ATCD connus, D2 2 mois avant la date de grossesse. L'échographie à 18 SA révèle plusieurs malformations chez le fœtus, un diagnostic de **trisomie 18** est confirmé donnant lieu à une IMG.

En population générale, le risque malformatif est de 2 à 3%. Un effet malformatif du vaccin n'est pas attendu. En effet, les études publiées (voir chapitre V) à ce jour ne rapportent pas de données inquiétantes quant au risque de malformation des vaccins Covid19. Pour 3 de ces cas la chronologie n'est pas compatible avec le rôle du vaccin dans ces malformations.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (=579)

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	109	20	129
Affections du système nerveux	63	25	88
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	13	54	67
Affections gastro-intestinales	43	9	52
Affections des organes de reproduction et du sein	15	19	34
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	29	3	32
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18	2	20
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	11	9	20
Affections vasculaires	9	10	19
Infections et infestations	10	6	16
Affections cardiaques	8	7	15
Affections hématologiques et du système lymphatique	8	3	11
Actes médicaux et chirurgicaux	0	9	9
Affections de l'oreille et du labyrinthe	5	4	9
Affections du système immunitaire	8	1	9
Investigations	7	2	9
Affections psychiatriques	6	2	8
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	7	7
Affections oculaires	3	4	7
Affections du rein et des voies urinaires	2	3	5
Affections endocriniennes	1	3	4
Affections hépatobiliaires	1	2	3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	2	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	0	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	1
Total	372	207	579

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=13) :**

Sept cas d'embolie pulmonaire, 4 cas de thrombose veineuse profonde et 2 cas de thrombophlébite veineuse cérébrale ont été rapportés.

Deux nouveaux cas sur la période :

F 30-35 ans, sans ATCD, D1 2 mois avant la date de grossesse. Survenue d'une **thrombose veineuse cérébrale** à 16 SA, 5 mois post-vaccination, confirmée par angioscanner. Baisse de l'acuité visuelle. Prise en charge chirurgicale par dérivation ventriculo-atriale en phase aiguë, et introduction d'une anticoagulation curative. Bilan thrombophilie, auto immun, infectieux négatif. Pas d'argument pour néoplasie.

F 30-35 ans, ATCD : encéphalite dysimmune à anticorps anti-NDMA, suspicion d'adénome hypophysaire en 2018. R1 à 13 SA. Survenue à J+2 de douleurs de l'hypocondre droit, douleurs costales majorées par la position allongée et lors de l'inspiration avec irradiation dans l'épaule droite et le dos. A J+5, majoration des douleurs ayant entraîné une consultation aux urgences. Diagnostic d'**embolie pulmonaire** à l'angioscanner thoraco-abdomino-pelvien compliqué d'un épanchement pleural droit et d'un infarctus pulmonaire. Traitement par apixaban avec relais enoxaparine. La consultation gynécologique aux urgences à J+5 retrouve une FCS à 8 SA+5 jours.

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 13 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 et 5 mois) dans 2 cas.

- **Effets indésirables graves « Affections vasculaires » :**

Un nouveau cas sur la période.

F 35-40 ans, ATCD non connus, D2 à 32 SA. **Amaurose transitoire** avec hémorragie rétinienne 2h post vaccination. Récidive de l'évènement 4 mois après la vaccination avec **sub-occlusion de la veine centrale** de la rétine gauche.

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

➔ Huit cas de **tachycardie (aucun nouveau cas sur la période)** ont été rapportés dont 4 graves.

➔ Sept cas d'**hypertension artérielle (1 nouveau cas sur la période)** ont également été signalés dont 5 graves (ci-dessous)

F 25-30 ans, ATCD : FCS, D1 à 22 SA. Diagnostic d'une **pré-éclampsie** à J+17 post-vaccination à 24 SA ayant conduit à un accouchement prématuré par césarienne pour sauvetage maternel à J+21 à 25+3 SA. Décès du nouveau-né à J+34 d'insuffisance vasculaire, 550 g à la naissance. Bilan SAPL négatif. L'analyse histologique du placenta révèle la présence de deux infarctus et des villosités hypotrophiques et congestives.

- 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 25-30 ans, sans ATCD, D1 à 28 SA, D2 à 32 SA. Survenue de **contractions utérines douloureuses** et régulières à J+10 post-vaccination à 28 SA arrêtées par nifédipine. Rechallenge positif avec réapparition des contractions à J+10 post-D2.

Tableau 5. Description des cas de contractions utérines (n=25)

		Nbre	%
Age	[20-25ans[3	12%
	[25-30ans[9	36%
	[30-35ans[7	28%
	[35-40ans[5	20%
	[40-45ans[1	4%
Dose	D1	13	52%
	D2	11	44%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	19	76%
	> 3 jours	6	24%
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]	1	
	[20-24SA]	4	
	[25-28SA]	3	
	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.

Un focus sur les contractions utérines a fait l'objet d'un rapport le 18 janvier 2022 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/21/20220121-covid-19-focus-contractions-uterines.pdf>).

Métrorragies (n=11) :

Trois nouveaux cas sur la période

F 35-40 ans, sans ATCD, D1+D2 à T1. Survenue de **métrorragies** de faible abondance à J+3 post-D1. La réintroduction était positive avec réapparition des symptômes à J+3 post-D2.

F 25-30 ans, sans ATCD, R1 à 18 SA. Survenue de **métrorragies** et d'une **rupture prématurée des membranes** à 21+6 SA soit 13 jours post-vaccination. Pas de signes d'infection intra-utérine. Présence d'un oligoamnios avec bonne vitalité fœtale.

F 30-35 ans, ATCD : 2 FCS, D2 à 4 SA. FCS à 14 SA dans un contexte de **métrorragies** post D1 avec persistance d'un cycle dérégulé depuis. PCR COVID positive 4 jours avant l'évènement.

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=8) :

Deux nouveaux cas sur la période

F 25-30 ans, ATCD : obésité, psoriasis, ovaire polykystique, diabète gestationnel, HLA-B27 positif. D2 à 20+3 SA. L'échographie retrouve un retard de croissance intra-utérin à J+18 post-vaccination, diagnostic d'une pré-éclampsie sévère et **HELLP syndrome** à J+26 post-vaccination à 24 SA. IMG à 24+2 SA pour sauvetage maternel.

F 30-35 ans, ATCD : diagnostic de pied bot à 22 SA, D1 à 35 SA. Survenue d'un **HELLP syndrome** à J+2 post-vaccination ayant conduit à un accouchement prématuré (déclenché) à 36 SA.

Dans 4 cas sur 8, 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 3 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.

- Echec vaccinal (n=2) :

F 40-45 ans, D1 à 18 SA et D2 à 22 SA, PCR covid positive avec un profil compatible avec le variant Delta à 37 SA dans un contexte fébrile nécessitant une oxygénothérapie. Accouchement par césarienne à 38 SA dans un contexte d'**échec vaccinal**.

F 30-35 ans, ATCD : basedow en début de grossesse, diabète gestationnel non insulino-dépendant, R1 à 31 SA. **Echec vaccinal** avec PCR Covid positive à J+9 post rappel à 32 SA. Hospitalisation pour albuminurie et césarienne en urgence devant une pré-éclampsie à 33 SA. Maladie des membranes hyalines chez le nouveau-né.

3. Vaccin Spikevax® Moderna

A ce jour, **97 cas** « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 166 effets indésirables listés.

Il y a eu 17 cas supplémentaires rapportés sur la période.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse,...) (n=40 EI listés)

Sur les 97 notifications d'effets indésirables avec Spikevax®, 39 soit 41,2 % étaient des interruptions de grossesse (30 FCS, 7 morts in utero et 2 grossesses extra-utérines). Pour 1 cas, il y a eu 2 effets indésirables listés.

Il y a 3 nouveaux cas de FCS, 0 de MIU et 1 de grossesse extra-utérine sur la période.

26 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 16 SA (4 données manquantes).

Tableau 8. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=30)
[2SA – 4SA[2
[4SA – 6SA[4
[6SA – 8SA[5
[8SA – 10SA[6
[10SA – 12SA[4
[12SA – 14SA[1
[14SA – 16SA[1
[16SA – 18SA[1
[18SA – 20SA[0
[20SA – 22SA[2
Donnée manquante	4

Le délai moyen d'apparition était de 25 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 1 à 121 jours. Dans 10 cas sur 30 (33 %), 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 10 cas (33 %), d'une D2 dans 15 cas (50 %) et d'un R1 dans 5 cas (17 %).

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, plusieurs études récemment publiées (voir chapitre V) 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.

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=4)

Rien à signaler.

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=122)

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	33	7	40
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	15	19
Affections des organes de reproduction et du sein	7	4	11
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	0	9
Affections gastro-intestinales	8	0	8
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4	3	7
Affections du système nerveux	5	1	6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	2	6
Affections cardiaques	0	5	5
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	2	3
Affections du système immunitaire	2	0	2
Affections psychiatriques	2	0	2
Infections et infestations	2	0	2
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Investigations	1	0	1
Total	83	39	122

- **Effets indésirables graves « affections cardiaques » (n=4) :**

Trois cas de péricardite et 1 de myocardite ont été rapportés.

Deux nouveaux cas sur la période.

F 35-40 ans, ATCD : syndrome des anti-phospholipides, cardiomyopathie dilatée sans arythmie. D1 à 34 SA. Survenue d'un œdème des membres inférieurs à J3 post-vaccination. Accouchement par voie basse à 37 SA dans un contexte de pré-éclampsie à J34 post-vaccination. **Décompensation de cardiomyopathie** avec possible **myocardite** en post-partum.

F 25-30 ans, ATCD : asthme, D2 à 20 SA. Diagnostic d'une **péricardite** avec décompensation de l'asthme existant à J+2 post-vaccination. Guérison sans séquelles en 8 semaines après traitement par aspirine (KARDEGIC) sans conséquences sur la grossesse.

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

Pas de nouveaux cas sur la période

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

Contractions utérines (n=8) :

Deux nouveaux cas sur la période.

F 35-40 ans, sans ATCD, R1 vers 30 SA. Survenue de **contractions utérines** majorées à J+7 post-vaccination dans un contexte d'éruption urticarienne prurigineuse avec leucorrhées et mycose vaginale.

F 40-45 ans, sans ATCD, R1 à 9 SA. La patiente présente un syndrome grippal à J+1 associé à des **contractions utérines** importantes. L'échographie révèle une **FCS** à 9 SA + 3 jours soit 3 jours post-vaccination.

Tableau 10. Description des cas de contractions utérines (n=8)

		Nbre	%
Age	[20-25ans[0	0%
	[25-30ans[3	38%
	[30-35ans[3	38%
	[35-40ans[1	2%
	[40-45ans[1	2%
Dose	D1	3	38%
	D2	2	24%
	R1	3	38%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	7	88%
	> 3 jours	1	12%
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	1^{er} trimestre	1	12%
	2^{ème} trimestre	2	25%
	[16-19SA]	2	
	[20-24SA]		
	[25-28SA]		
	3^{ème} trimestre	5	63%
	[29-32SA]	1	
	[33-36SA]	2	
[37-41SA]	1		
non précisé	1		
Réintroduction +		2	25%

Métrorragies (n=7) :

Un nouveau cas sur la période

F 35-40 ans, D1 à 22 SA. Survenue de **métrorragies** à j+9 post-vaccination, **accouchement prématuré** à J+10 post-vaccination à 23 SA. **Décès du nouveau-né** 3h après la naissance. Autopsie sans particularités.

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.

4. 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). Sur la précédente période, il y avait plus d'effets indésirables rapportés avec Spikevax® que sur les périodes précédentes. Sur cette période, c'est de nouveau Comirnaty® qui est le plus représenté.

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-sept morts *in utero* ont été rapportées (3 nouveaux cas sur la période), 20 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.**

Trente-trois cas de malformations ont été rapportés avec Comirnaty® dont 11 nouveaux cas sur la période. Un effet malformatif du vaccin n'est pas attendu. En effet, **à ce jour, les études publiées (voir chapitre V) ne rapportent pas de données inquiétantes quant au risque de malformation des vaccins Covid19.**

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

Il y a eu 2 nouveaux cas d'**effet indésirable thrombotique grave** (embolie pulmonaire et thrombose veineuse cérébrale) post vaccination sur la période avec Comirnaty®. Le nombre total de cas est donc de 15 (13 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 15 cas d'évènement thromboembolique, on note dans 7 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 2 cas, le délai d'apparition est à l'inverse relativement long (37 jours, 5 mois).

Trois nouveaux cas de contractions utérines (1 Comirnaty® et 2 Spikevax®) ont été rapportés sur la période portant à 34 le nombre de cas de **contractions utérines douloureuses** post-vaccination (26 Comirnaty® + 8 Spikevax®) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 72h pour 20 cas et régression dans les 72h) pour 15 cas. Il y a eu 3 cas de réintroduction positive (1 nouveau sur la période). 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.**

Dix-huit cas de **métrorragies** ont été rapportés après vaccination (11 Comirnaty® et 7 Spikevax®). Dans 12 cas sur 18, la chronologie (délai d'apparition, évolution) était compatible avec le rôle du vaccin et dans 3 cas il y

a eu une réintroduction positive (1 nouveau cas sur la période). 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.

Huit cas de HELPP syndrome ont été rapportés avec Comirnaty®. Il y a deux nouveaux 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 8 cas rapportés sont insuffisamment documentés ; les antécédents des patientes et les données cliniques sont souvent manquants. Dans 4 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. **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, 170 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 138 avec Comirnaty®, 7 avec Vaxzevria®, 25 avec Spikevax® et aucun avec le vaccin Janssen ou Novavax® ; correspondant à 286 évènements. Les cas rapportés sur la période concernaient le vaccin Comirnaty® (n=27), Spikevax® (n=9). 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	36	170	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	7	54	32 %
Nombre de cas graves	5	20	12 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	31	121	71 %
<i>PS</i>	5	49	29 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	10	48	28 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	7	57	34 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	19	65	38 %

Les 65 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 127 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus (90 %). Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. Il y a eu 3 évènements graves rapportés chez la mère allaitante sur la période du rapport :

- Survenue d'une HTIC idiopathique à J2 de la dose de rappel par Moderna® chez une patiente présentant une obésité (IMC 41,8) qui constitue un facteur de risque majeur de ce genre d'évènement.
- Probable péricardite 10 jours après une première dose de Moderna®
- Pancréatite aigüe 13 jours après la D2 de Comirnaty®

Ces cas font l'objet d'une analyse dans le cadre du suivi renforcé spécifique à chaque vaccin.

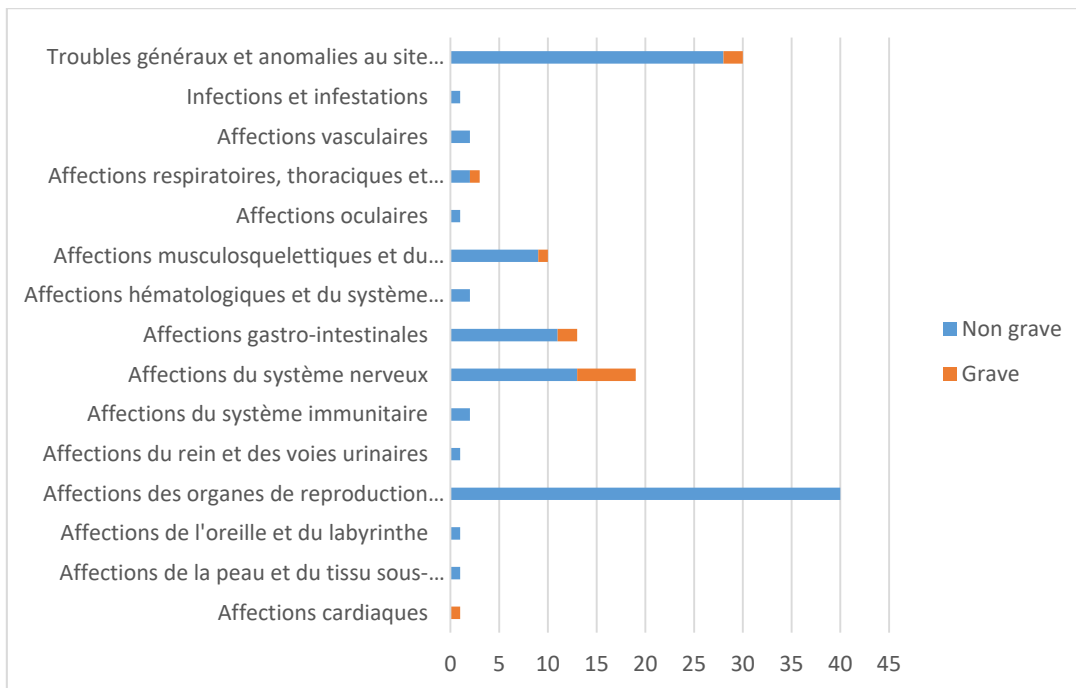


Figure 2 : Effets indésirables (SOC) cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus

Les effets rapportés chez l'enfant allaité sont assez hétérogènes, non graves en majorité (83%) et avec des délais de survenue variables, de quelques heures à 14 jours après la vaccination maternelle. Trente et un de ces cas concernaient des effets survenant après la D1, 14 après la D2, 8 sont survenus après les 2 doses, 2 après la dose de rappel (R1) et le nombre de doses était inconnu dans 2 cas. Aucun cas grave n'a été rapporté sur cette période.

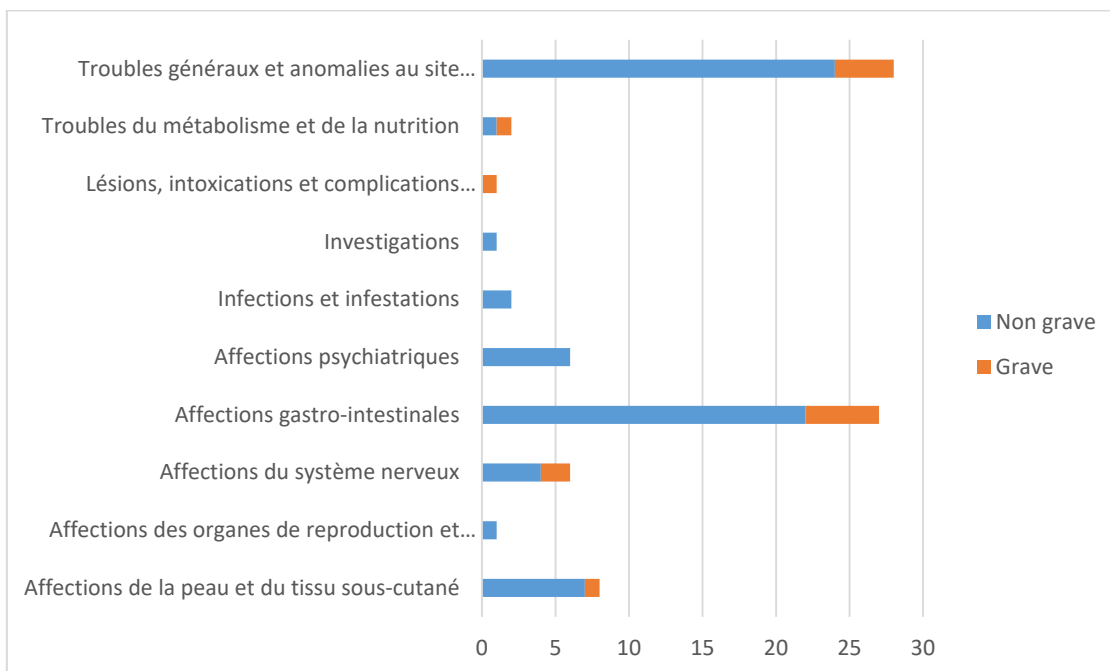


Figure 3 : Effets indésirables cumulatifs (SOC) chez l'enfant allaité tous vaccins confondus

1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

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

- Nourrisson de 7 mois ayant présenté signes de fatigue avec somnolence et légère fièvre (sans autre information), 16heures après la R1 chez sa maman. Aucun symptôme signalé chez le nourrisson lors des premiers symptômes.
- Eruption cutanée généralisée transitoire (régression spontanée en 2 heures) chez un nourrisson de 7 semaines le lendemain de la D2.
- Forte fièvre (supérieure à 39,5) le lendemain de la D1 chez un enfant nourrisson de 5 mois.
- Nourrisson de 7 mois présentant une laryngite 2 jours après la vaccination de la maman. A noter une baisse de la lactation également chez la maman (cf ci-dessous).
- Enfant de 14 mois ayant présenté un refus de téter le jour et le lendemain de la vaccination de la maman avec difficultés à remettre en place l'allaitement
- Apparition d'une fièvre, chez un nourrisson, le lendemain de la R1 du vaccin.

1.2 Effets sur la lactation

7 cas rapportés sur la période du rapport :

- 1 cas concerne une augmentation de la lactation après chaque dose (pas plus d'information)
- 4 cas concernent une diminution de la lactation chez des femmes allaitantes survenant entre le lendemain et 4 jours après la vaccination. Ces diminutions de lactation sont survenues dans 3 cas après une D1 et dans un cas après la D1 et la D2. Les enfants étaient âgés de 1 à 7 mois, mais l'âge n'était pas renseigné dans 2 cas. A noter un cas aboutissant à l'arrêt définitif de l'allaitement (pas d'information quant à l'âge du bébé et au type d'allaitement)
- Les 2 autres cas concernaient une mastite :
 - Patiente de 30-35 ans allaitant un enfant d'un mois et demi. Mastite du sein droit 72h après la première injection. Pas de récurrence à la D2. A noter un antécédent de mastite du sein droit 1 mois auparavant en dehors de toute vaccination
 - Patiente de 30-25 ans allaitant un nourrisson de 3 mois ayant présenté une mastite le lendemain de chacune des 2 premières doses.

2. Vaccin Spikevax® Moderna

2.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

Un seul cas rapporté sur la période du rapport :

- Enfant de 2 ans toujours allaité (sans plus d'information) ayant présenté le lendemain de la D1 et 6 jours après la D2 une agitation inhabituelle et des insomnies résolutive en 2 semaines à chaque fois.

2.2 Effets sur la lactation

Trois cas ont été rapportés sur la période du rapport :

- Patiente de 35-40 ans. Mastite du sein gauche 7 jours après la dose de rappel. Evolution favorable permettant la poursuite de l'allaitement
- Arrêt de la lactation chez une femme de 40-45 ans 2 jours après la D1. Pas d'autre information disponible.
- Patiente de 30-35 ans présentant une mastite 3 jours après la dose de rappel.

3. Discussion effets indésirables « allaitement »

Au total 57 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 14 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 femmes vaccinées au cours du deuxième trimestre présentaient un risque accru de naissance prématurée par rapport à leurs homologues non vaccinées (8,1 % contre 6,2 %, $p < 0,001$). Il est à noter qu'aucune naissance prématurée n'a eu lieu dans les deux semaines suivant la vaccination au cours du deuxième trimestre, et que la majorité des naissances prématurées se situaient dans la période de prématurité tardive, ce qui suggère que des facteurs de confusion non mesurés peuvent avoir contribué aux résultats. L'attribution des trimestres s'est faite en fonction du moment du premier vaccin. Par conséquent, certaines femmes du groupe du deuxième trimestre ont reçu leur deuxième dose au cours du troisième trimestre, ce qui a entraîné un chevauchement possible entre les groupes. Enfin, nous disposons de données limitées sur les facteurs de risque de naissance prématurée.

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 indésirables du vaccin semble être similaire dans les populations de femmes enceintes et non enceintes (17,19). Une récente méta analyse (20) portant sur l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID 19 ne retrouve aucune augmentation d'effets indésirables pour la mère ou le bébé, de même que d'issues défavorables de la grossesse. A noter, que l'incidence des mortinaissances et naissances prématurées était même plus faible dans la population de femmes enceintes vaccinées.

Enfin, une étude s'est intéressée à la tolérance de la troisième dose qui n'était pas associée à plus d'issues obstétricales ou néonatales défavorables. A noter toutefois une hémorragie du post partum plus élevée chez les femmes ayant reçue une troisième dose. Néanmoins, le mécanisme sous-jacent n'étant pas clair, plus d'études sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

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 et al.(19)	Cohorte/Israël Auto-questionnaire	539 femmes enceintes ayant reçu 2 doses de vaccin 260 femmes non enceintes vaccinées matchées sur l'âge	<ul style="list-style-type: none"> • Première dose <p>Réaction point injection : 358 (91.8%) vs 250 (96.2%), p=0.02</p> <p>Eruption : 3 (0.8%) vs 2 (0.8%), p=1</p> <p>Fièvre > 38 : 6 (1.5%) vs 1 (0.4%), p=1</p> <p>Fatigue sévère : 100 (25.6%) vs 72 (27.7%), p= 0.56</p> <p>Arthralgie : 4 (1.0%) vs 10 (3.8%), p=0.01</p> <p>Myalgie : 23 (5.9%) vs 50 (19.2%), p<0.001</p> <p>Adénopathie axillaire : 1 (0.3%) vs 4 (1.5%), p=0.08</p> <p>Paresthésie : 9 (2.3%) vs 4 (1.5%), p=0.49</p> <p>Céphalées : 18 (4.6%) vs 45 (17.3%), p<0.001</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deuxième dose <p>Réaction point injection : 360 (92.3)235 (90.4), p=0.38</p> <p>Eruption : 5 (1.3%) vs 1 (0.4%), p=0.23</p> <p>Fièvre > 38 : 5 (9.0%) vs 26 (10.0%), p=0.66</p> <p>Fatigue sévère : 220 (56.4%) vs 154 (59.2%), p=0.47</p> <p>Arthralgie : 16 (4.1%) vs 56 (21.5%), p<0.001</p> <p>Myalgie : 94 (24.1%) vs 128 (49.2%), p<0.001</p> <p>Adénopathie axillaire : 8 (2.1%) vs 25 (9.6%), p<0.001</p> <p>Paresthésie : 18 (4.6%) vs 3 (1.2%), p=0.01</p>

			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> (21)	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%), $p=0.37$ Saignement antepartum : 4 (1.9 %) vs 7 (5.6 %), $p=0.11$ Contractions prématurées : 4 (1.9%) vs 4 (3.2%), $p=0.48$
Rottenstreich <i>et al.</i> (22)	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'Appgar 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%), $p=0.60$
Dick <i>et al.</i> (23)	Cohorte/Israël Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées 3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Accouchement par césarienne : 15,5% vs 16,0%, $p= 0,66$ Hémorragie du post-partum : 3,4% vs 3,1% $p=0,55$ Trouble hypertensif : 1,1% vs 1,3%, $p= 0,42$ Diabète gestationnel : 9,6% vs 8,3%, $p=0,08$
Fell <i>et al.</i> (24)	Cohorte/Canada Registre des naissances/base de données provinciale de vaccination	22 660 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse 74 930 (77 %) femmes n'ayant pas été vaccinées à la fin de la grossesse (44 815 ont été vaccinées après la grossesse [groupe témoin 1] et 30 115 n'ont été vaccinées à aucun moment [groupe témoin 2])	Hémorragie du post-partum : aRR=0.91 [95% CI, 0.82-1.02] Chorioamnionite : aRR=0.92 [95% CI, 0.70-1.21] Césarienne : aRR=0.92 [95% CI, 0.89-0.95] Césarienne en urgence : aRR=0.89 [95% CI, 0.84-0.94]

Blakeway et al.(25)	Cohorte/Londres Dossiers médicaux	140 femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse (au moins une dose 399 femmes enceintes non vaccinées	Fièvre : OR = 3,85 (1,01-14,6) Hémorragie du post-partum : OR=1,09 (0,56-2,12)
Dick et al. (26)	Cohorte/Israël Dossiers médicaux	294 femmes enceintes ayant reçu dose de rappel pendant la grossesse 3368 femmes enceintes non vaccinées	Accouchement par césarienne : 18,3% vs 16,6%, <i>p</i> =0.52 Hémorragie du post-partum (>500 ml) : 9,5% vs 3,21%, <i>p</i> <.001 Trouble hypertensif de la grossesse : 0% vs 1,4%, <i>p</i> = 0,041 Diabète gestationnel : 12,2% vs 8,3%, <i>p</i>=0,019

Troubles néonataux

Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Wainstock et al.(21)	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 et al.(22)	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) Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	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%), $p=0.23$
Lipkind <i>et al.</i> (27)	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)
Dick <i>et al</i> (23)	Cohorte/Israël Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées 3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Naissance prématurée : 5.5% vs. 6.2%, $p = 0.31$, → Analyse en fonction du trimestre : femmes vaccinées au cours du deuxième trimestre vs femmes non vaccinées non vaccinées (8,1 % contre 6,2 %, $p < 0,001$) Petit poids de naissance : 6.2% vs 7.0%, $p = 0.20$
Fell <i>et al</i> (24)	Cohorte/Canada Registre des naissances/base de données provinciale de vaccination	22 660 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse 74 930 femmes n'ayant pas été vaccinées à la fin de la grossesse	Admission en soins intensifs néonataux : aRR=0.85 [0.80-0.90] Score d'Apgar à 5 mn <7 : aRR=0.84 [0.73-0.97]
Magnus <i>et al</i> (28)	Cohorte/Norvège Suède et Suède Registre de naissances et de vaccination	28506 naissances (au-delà de 22 semaines) après exposition à au moins une dose	Petit poids par rapport à l'âge gestationnel : aOR = 0,97 [0,90 à 1,04] Faible score d'Apgar à 5 mn : aOR = 0,97 [0,87 à 1,08] Admission en soins néonataux : aOR, 0,97 [0,86 à 1,10]

		129015 naissances sans exposition	
Goldstein <i>et al</i> (29)	Cohorte/Israël Base de données de santé	16697 nouveaux nés exposés in utero à la vaccination 7591 nouveaux nés non exposés in utero à la vaccination	Prématurité : RR = 0,95 (0,83-1,10) Petit poids par rapport à l'âge gestationnel : RR = 0,97 (0,87-1,08) Petit poids de naissance < 2500g : RR = 0,89 (0,78-1,01) Très petit poids de naissance < 1500g : RR = 0,4 (IC 0,26-0,65) Hospitalisation néonatales : RR = 0,99 (0,88-1,12) Hospitalisations post-néonatales. (> 28 jours après la naissance) : RR = 0,95 (0,84-1,07) Décès infantiles : RR = 0,84 (0,43-1,72)
Blakeway <i>et al.</i> (25)	Cohorte/Londres Dossiers médicaux	140 femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse (au moins une dose) 399 femmes enceintes non vaccinées	Petite pour l'âge gestationnel à la naissance : OR=1,00 (0,55-1,82) Anomalies fœtales : OR=0,89 (0,24-3,31) Admission dans une unité de soins intensifs néonatales : OR = 1,05 (0,43-2,54)
Dick <i>et al.</i> (26)	Cohorte/Israël Dossiers médicaux	294 femmes enceintes ayant reçu dose de rappel pendant la grossesse 3368 femmes enceintes non vaccinées	Prématurité : 4,8% vs 6,9%, $p=0,16$ Petit pour l'âge gestationnel : 6,8% vs 7%, $p=0,91$ Score d'Apgar 5 min <7 : 0,7% vs 1,7%, $p=0,19$ pH ombilical <7, 2,13% vs 2,8%, $p= 0,72$
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)	Cohorte/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%), $p=1,00$
Dick <i>et al.</i> (23)	Cohorte/Israël Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées 3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Mort fœtale intra-utérine : 0,87% vs 1%, $p= 0,62$
Citu <i>et al.</i> (30)	Cohorte Roumanie Clinique	927 femmes enceintes (au moins une dose) 2167 femmes enceintes non vaccinées	Avortements spontanés : 13,4 % vs 12,5 %, $p = 0,506$

Magnus <i>et al.</i> (28)	Cohorte/Norvège et Suède Registre de naissances et de vaccination	28506 naissances (au-delà de 22 semaines) après exposition à au moins une dose 129015 naissances sans exposition	Mortinaissances : aHR = 0,86 [0,63 à 1,17]
Blakeway <i>et al.</i> (25)	Cohorte/Londres Dossiers médicaux	140 femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse (au moins une dose 399 femmes enceintes non vaccinées	Mortinaissance : 0% vs 0,2%, non applicable
Dick <i>et al.</i> (26)	Cohorte/Israël Dossiers médicaux	294 femmes enceintes ayant reçu dose de rappel pendant la grossesse 3368 femmes enceintes non vaccinées	Mort fœtale intra-utérine : 0% vs 0,8%, $p=0,12$

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 (31). 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 (32) :

- 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 (33) 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 (34) 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.

Une étude de cohorte prospective incluant 95 professionnelles de santé allaitantes ayant reçu la deuxième dose du vaccin contre le SRAS-CoV2 au début de la période d'étude a réalisé un suivi de 14 jours par le biais de questionnaires. Au moins un événement indésirable a été signalé par 85 % (IC 95 % : 76-91,5 %) des mères. Le plus fréquent était la douleur au point d'injection dans 81% des cas. De plus, 31 % (IC 95 % : 22-41 %) ont observé un événement chez leurs enfants allaités, une irritabilité le plus souvent (19 % (IC 95 % : 13-30 %)).

194 notifications de cas de diminution de la lactation suite à la vaccination ont été analysés au Pays Bas (35).64.4% d'entre elles étaient associées à un effet systémique (réactogénicité principalement). Le délai médian de survenue était d'un jour. 10 femmes, soit 10.3%, rapportent une cessation totale de la production de lait. Parmi les 65 femmes indiquant avoir récupéré au moment de la déclaration, la durée médiane de la réduction de la production de lait était de 4 jours.

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, plusieurs 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 et nationales récemment publiées montrent que le taux d'acceptation du vaccin contre le SRAS-CoV-2 chez les femmes enceintes semble encore faible (36,37).

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 LJ. 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. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun*. 10 mai 2022;13(1):2414.
21. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 1 oct 2021;39(41):6037-40.
22. 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>
23. Dick A, Rosenbloom JI, Gutman-Ido E, Lessans N, Cahen-Peretz A, Chill HH. Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 28 févr 2022;22(1):166.
24. Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*. 19 avr 2022;327(15):1478-87.
25. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2022;226(2):236.e1-236.e14.
26. Dick A, Rosenbloom JI, Karavani G, Gutman-Ido E, Lessans N, Chill HH. Safety of 3rd SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 7 avr 2022;100637.
27. 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.
28. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqvist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 19 avr 2022;327(15):1469-77.
29. 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;
30. Citu IM, Citu C, Gorun F, Sas I, Bratosin F, Motoc A, et al. The Risk of Spontaneous Abortion Does Not Increase Following First Trimester mRNA COVID-19 Vaccination. *J Clin Med*. 18 mars 2022;11(6):1698.
31. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krusch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 9 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2021.0079>
32. 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.
33. 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.

34. Golan Y, Prah 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.
35. Lamers M, van der Mijle A, van Hunsel F, de Vries L, van Puijenbroek E, Ceulemans M. Letter to the Editor: COVID-19 Vaccination During Breastfeeding and Its Possible Negative Effect on Milk Production and Supply: A Preliminary Observation. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 14 avr 2022;
36. 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>
37. Egloff C, Couffignal C, Cordier AG, Deruelle P, Sibiude J, Anselem O, et al. Pregnant women's perceptions of the COVID-19 vaccine: A French survey. *PLOS ONE.* 7 févr 2022;17(2):e0263512.
38. 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.
39. 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.
40. 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;
41. 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.
42. 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.
43. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature.* 9 mars 2021;591(7849):193-5.
44. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, 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.
45. 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.
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>

50. Universidade Nova de Lisboa. COVID-19 and Pregnancy Outcomes: a Portuguese Collaboration Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373); 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04416373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373>
51. Hopital Foch. COVID-19 and Pregnancy: Placental and Immunological Impacts [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111); 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04726111. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111>
52. Michael A. Effect of Covid-19 on Outcomes of Pregnancy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001); 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04629001. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001>
53. University of Sao Paulo General Hospital. Exploratory Study in COVID-19 During Pregnancy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994); 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04647994. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994>
54. Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre. Impact of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Newborns and Young Children [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779); 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04432779. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779>
55. Abdelreheem RA. The Impact of COVID -19 Pandemic Stress on Sex Ratio at Birth and Other Pregnancy Outcomes [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068); 2021 avr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04839068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068>
56. 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;
57. 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.
58. 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>
59. Collier ARY, 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;
60. 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>
61. 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.
62. 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).
63. 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;
64. 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 (38–41) 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) (39).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (38,39)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (40,41)
- inclusion de méta analyses avec comparaison externe (40–42)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (43–45). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (46–55).

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 (41)	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 Déresse 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> (39)	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	Déresse 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> (40)	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. (38)	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 (42)	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 (56) 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 (29). 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 (57) 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 (58,58–61). 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 (62). 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(63).

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 (64), ne permettant aucune conclusion quant à la protection éventuelle conférée.