

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

Rapport N°2

27/12/2020 au 15/06/2021

CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse

Déclarations d'intérêts

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Acronymes

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

Table des matières

I.	Contexte	5
II.	Méthode.....	5
1.	Périmètre et vaccins concernés	5
2.	Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM	5
III.	Résultats « cas grossesse »	6
1.	Données générales sur les cas issus de la BNPV	6
3.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	7
3.1	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=21).....	7
3.2	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologies, malformations) (n=7) 8	
3.3	Effets indésirables (EI) chez la mère (=70).....	9
4.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca.....	11
4.1	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=8).....	11
4.2	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations).....	12
4.3	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4).....	12
5.	Vaccin Covid-19 Moderna.....	13
5.1	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=6).....	13
5.2	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations).....	14
5.3	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=7).....	14
6.	Vaccin Covid-19 Janssen	14
7.	Discussion effets indésirables graves « grossesse »	15
IV.	Résultats « Cas allaitement »	17
1.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	18
1.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	18
1.2	Effets sur la lactation :	18
2.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca.....	18
2.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	18
2.2	Effets sur la lactation :	18
3.	Vaccin Covid-19 Moderna.....	19
3.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	19
3.2	Effets sur la lactation :	19
4.	Données sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires par vaccin.....	19
5.	Discussion effets indésirables « allaitement »	19
V.	Données de la littérature	20
1.	Vaccins Covid 19 et grossesse.....	20

1.1	Données expérimentales.....	20
1.2	Essais cliniques	20
1.3	Données observationnelles	20
2.	Vaccins Covid 19 et allaitement.....	21
IV.	Conclusion.....	22
V.	Références bibliographiques.....	23
	Annexe 1	25
	Annexe 2	28

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

1. Périmètre et vaccins concernés

L'analyse des cas déclarés chez la femme enceinte et allaitante (effets indésirables sur le déroulement de la grossesse, le fœtus/nouveau-né ou la patiente) prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un évènement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi, ce rapport mensuel présente les notifications spontanées enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance et les données fournis par chaque laboratoire commercialisant un des vaccins concernés (Cf. méthode).

Ce rapport mensuel concerne l'ensemble des vaccins contre la Covid19 mis à disposition en France.

2. Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
 - Version : dernière version validée par l'ANSM le vendredi de la semaine qui précède le rendu du rapport
 - Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27/12/2020 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 11/06/2021
 - Type de cas : codés « Grossesse » « Allaitement » ou narratif : '%allaitement%'
 - Critère de gravité : cas graves et non graves
 - *Critères de requête sur les médicaments : nom des vaccins
 - *Critères de requête sur les effets : aucun critère
 - *Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

III. Résultats « cas grossesse »

Au total, 74 notifications d'effets indésirables « grossesse » ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

1. Données générales sur les cas issus de la BNPV

Tableau 1. Données générales des cas « grossesse »

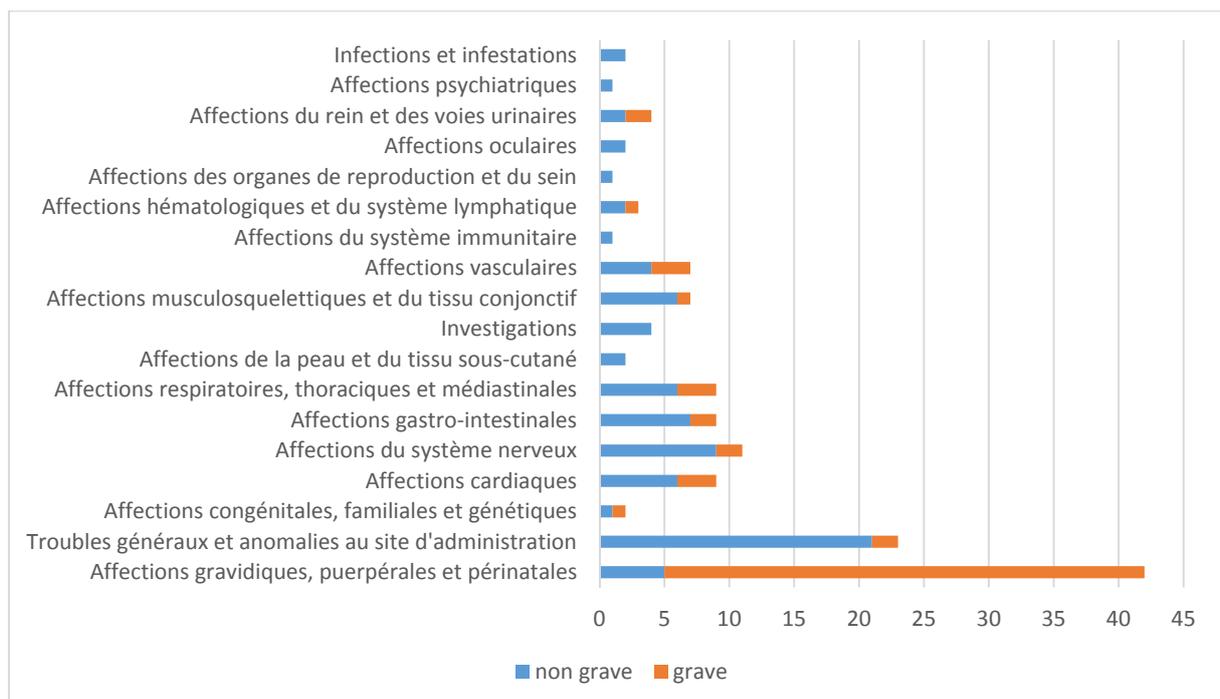
	Sur la période	Cumulatif	%
Cas grossesse			
Nb total de cas grossesse	36	74	
Nombre de cas graves	17	46	63%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	21	30	41,09%
PS	14	43	58,90%

Trois quarts des effets indésirables rapportés et enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance concernaient le vaccin Comirnaty® Pfizer (tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas « grossesse » par vaccin

Vaccin	Nombre de cas
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	56
Vaxzevria® Astrazeneca	11
Covid-19 Vaccine Moderna®	7
Covid-19 Vaccine Janssen	0

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



3. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 56 notifications d'effets indésirables ont été enregistrés dans la BNPV. Au total 98 effets indésirables ont été listés.

3.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=21)

Sur les 56 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 20 soit 35,71% étaient des fausses couches avec 6 nouveaux cas sur la période.

Nous avons également 1 nouveau cas d'une Mort In Utero.

Tableau 3. Interruptions de grossesse

Issues de grossesse	Avant conception	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique					
Fausse couches*		20			20
Interruption volontaire (avec anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (sans anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales inconnues)					
Mort fœtale in utero** avec anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** sans anomalies congénitales			1		1
Total		20	1		21

* ≤ 22 semaines d'aménorrhée

** > 22 semaines d'aménorrhée

Les 20 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 18 SA (1 donnée manquante).

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=19)
[4SA – 6SA[7
[6SA – 8SA[3
[8SA – 10SA[4
[10SA – 12SA[0
[12SA – 14SA[3
[14SA – 16SA[1
[16SA – 18SA[1

Le délai moyen d'apparition était de 17,4 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 3 à 59 jours. Parmi les 20 FCS, 13 sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 7 cas sur 20, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité, maladie de Crohn, grossesse gémellaire). Pour les 13 autres cas, la présence ou l'absence de facteurs de risque ou n'était pas connue.

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 10 cas et d'une D2 dans 10 cas. La mort in utero est survenue après la D1.

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

Nouveau cas sur la période :

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

Les Morts In Utero (MIU) surviennent pour 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. A ce jour, il s'agit du seul cas de MIU avec Comirnaty®. Le lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

3.2 Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologies, malformations) (n=7)

- **Pathologies (n=6) :**

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

Possible thrombose du cordon ombilical. Placenta parti en anatomo-pathologie. Evolution à suivre.

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

Nouveau cas sur la période :

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

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

- **Malformations (n=1) :**

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, D1 à 6 SA et D2 à 10 SA, **angulation rachidienne** (anomalie du squelette Q76.4) diagnostiquée à 12 SA avec absence de battements cardiaques fœtaux et donc interruption spontanée de grossesse (datée aux environs du jour de la D2, 10 SA). Prise de clomifène à partir du 2^{ème} jour de son cycle.

3.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (=70)

Tableau 4. Effets indésirables chez la mère

SOC	EI cumulés d'effets indésirables chez la mère		
	EI non graves	EI graves	Total
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	6	8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	16	1	17
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	0	0
Affections cardiaques	3	2	5
Affections du système nerveux	6	2	8
Affections gastro-intestinales	5	2	7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	1	4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	0	2
Investigations	1	2	3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4	1	5
Affections vasculaires	1	2	3
Affections du système immunitaire	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	0	0
Affections des organes de reproduction et du sein	0	0	0
Affections oculaires	2	0	2
Affections du rein et des voies urinaires	0	2	2
Affections psychiatriques	1	0	1
Infections et infestations	2	0	2
Total	49	21	70

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques :**

F 30-35 ans, sans antécédent notoire, non fumeuse, à 27 SA prise en charge en urgence, 13 jours après D1, pour douleur thoracique rétrosternale dyspnée d'apparition progressive (début : 9 jours après D1). Angioscanner des artères pulmonaires : **embolie pulmonaire bilatérale**. Évolution : en cours de rétablissement, anticoagulation poursuivie au moins 3 mois.

F > 40 ans, D1, survenue à 7 SA d'une **Thrombose Veineuse Profonde (TVP)** distale de la veine soléaire sur 7 cm diagnostiqué par l'écho-doppler, 2 semaines après vaccination (D1). Traitement infertilité (clomifène). Trisomie 21 diagnostiquée. Facteurs de risque : obésité, antécédent de TVP postpartum

Nouveaux cas sur la période :

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

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

Les modifications de la coagulation pendant la grossesse augmentent le risque thromboembolique (TVP ou embolie pulmonaire) notamment en fin de grossesse et en période de post-partum. Une étude cas/témoins a montré que par rapport aux femmes non enceintes, le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (en particulier au 3^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (3,4).

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

→ Quatre cas de **tachycardie** ont été rapportés dont 2 graves (ci-dessous).

Pas de nouveaux cas pour la période

→ Deux cas d'**hypertension artérielle** ont également été signalés dont 1 grave (ci-dessous)

Pas de nouveaux cas pour la période

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

Pas de nouveaux cas.

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

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

F 20-25 ans, fin 6^{ème} mois de grossesse, D1, a présenté 30 minutes après vaccination des contractions utérines douloureuses et récurrentes (toutes les 30 minutes) pendant 48 heures d'évolution favorable.

Nouveaux cas :

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

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

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

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

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

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

4. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 11 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV. Il s'agissait dans tous les cas d'une première dose. Toutes les femmes ont été vaccinées avant le 19 mars 2021, date à partir de laquelle la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé de vacciner avec Astrazeneca les personnes de plus de 55 ans. Au total 12 effets indésirables ont été listés.

4.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=8)

Sur les 11 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Vaxzevria®, 8 soit 72,7% étaient des interruptions de grossesse (7 fausses couches et 1 grossesse extra-utérine).

Il y a eu une seule fausse couche supplémentaire rapportée sur la période.

Tableau 5. Interruptions de grossesse

Issues de grossesse	Avant conception	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique		1			1
Fausse couche spontané*		7			7
Interruption volontaire (avec anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (sans anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales inconnues)					
Mort fœtale in utero** avec anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** sans anomalies congénitales					
Total		8			8

Les 7 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 5 et 10 SA.

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=7)
[4SA – 6SA[1
[6SA – 8SA[4
[8SA – 10SA[1
[10SA – 12SA[1
[12SA – 14SA[0

Le délai moyen d'apparition était de 23 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 13 à 36 jours. Dans 1 cas sur 7, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (obésité). Pour les autres cas, souvent succincts, la présence ou non de facteur de risque particulier n'était pas précisée.

Les 7 FCS sont survenues après une 1^{ère} dose (D1) du vaccin.

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

4.2 Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations)

RAS

4.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)

Tableau 6. Effets indésirables chez la mère

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

Détail du cas grave « affections vasculaires »

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

5. Vaccin Covid-19 Moderna

A ce jour, 7 cas « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 13 effets indésirables listés.

5.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=6)

Sur les 7 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Moderna®, 2 soit 28,5% étaient des interruptions de grossesse (2 morts in utero).

Tableau 5. Interruptions de grossesse

Issues de grossesse	Avant conception	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique					
Fausse couche spontané*					
Interruption volontaire (avec anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (sans anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales inconnues)					
Mort fœtale in utero** avec anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** sans anomalies congénitales			2		2
Total			2		2

Mort **IntraUtérine (MIU)** avec **infarctus multiple du placenta** chez une F 25-30 ans, sans antécédent particulier, D1 Moderna à 24 SA. Autopsie en cours.

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

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.

5.2 Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations)

RAS

5.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (n=7)

Tableau 6. 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	5	0	5
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Investigations	1	0	1
Total	7	0	7

6. Vaccin Covid-19 Janssen

Aucun cas enregistré dans la BNPV

7. Discussion effets indésirables graves « grossesse »

La majorité des notifications d'effet indésirable concerne le vaccin Comirnaty® Pfizer ce qui est attendu puisque les vaccins ARNm sont recommandés chez les femmes enceintes à partir du 2nd trimestre de grossesse et Comirnaty® plus utilisé que le vaccin Moderna®.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les fausses couches spontanées (FCS), sans autre effet indésirable associé (notamment réactogénicité). Il s'agit d'un événement très fréquent en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Dans ce suivi, on ne peut calculer l'incidence des FCS en l'absence du dénominateur (nombre de femmes vaccinées avant 22 SA). Dans 8 cas sur 27, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans.

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

Trois Morts in Utero ont été rapportées, 1 avec Comirnaty®, 2 avec Moderna®. Les morts in utero surviennent chez 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. **A ce jour, le lien entre ces MIU et la vaccination ne peut être établi.**

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

Parmi eux, notons 2 cas supplémentaires d'embolie pulmonaire après vaccination par Comirnaty® qui portent à 5 les notifications d'**effet indésirable thromboembolique** post vaccination (4 avec Comirnaty® et 1 avec Vaxzevria® Astrazeneca).

Dans le rapport n°16 de suivi de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty Pfizer (<file:///C:/Users/cottinju/Downloads/20210604-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-16-pfizer.pdf>), il est précisé que depuis le début du suivi du vaccin Comirnaty®, 541 cas d'événements thromboemboliques graves ont également été notifiés en population générale. Pour Vaxzevria® Astrazeneca, un total de 318 cas de thrombose veineuse profonde ont été signalées depuis le début du suivi (<file:///C:/Users/cottinju/Downloads/20210611-rapport-n013-covid-19-vaccine-astrazeneca-vfa-1-2.pdf>). Ces effets font l'objet d'un suivi particulier en population générale.

Les modifications de la coagulation pendant la grossesse augmentent le risque thromboembolique (TVP ou embolie pulmonaire) notamment en fin de grossesse et en période de post-partum. Une étude cas/témoins a montré que par rapport aux femmes non enceintes, le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (en particulier au 3^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). L'incidence de ces événements chez les femmes enceintes non vaccinées reste néanmoins très faible, autour de 0,1% (3). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (3,4).

Les 2 cas de thrombose veineuse profonde soléaire (Comirnaty®) et fibulaire (Vaxzevria®) sont survenus chez des femmes présentant une obésité et un diabète ou antécédent de TVP post-partum. Les délais d'apparition étaient de 15 jours et 1 mois (compatibilité ?). Trois cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés avec Comirnaty®. Une patiente était obèse et alitée et 2 n'avaient, à priori, pas de facteur de risque en dehors de la grossesse. Enfin une suspicion de thrombose du cordon ombilical a été rapportée avec Comirnaty®. La patiente avait plusieurs facteurs de risque : âge > 40 ans et diabète et l'effet indésirable est survenu le jour de la vaccination (délai incompatible). Ce cas est suivi, un bilan anatomo-pathologique est en cours.

Deux cas d'**hypertension artérielle** ont été rapportés avec Comirnaty® dont 1 grave avec un effet prolongé et une protéinurie. Il s'agit, pour le moment, d'un cas isolé, d'évolution favorable, mais ce type d'effet est à surveiller. En effet, un signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques en population générale a été retenu dans les rapports précédents de suivi de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty® Pfizer

(<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/20210506-rapport-comirnaty-14-vfa.pdf>) et partagé au niveau européen.

Enfin, 1 cas de **pancréatite aiguë** a été notifié avec Comirnaty®. Parmi les facteurs de risque, on note une hypertriglycéridémie (familiale). Le délai d'apparition était compatible (J2). Il s'agit, là aussi d'un cas isolé et compte tenu d'une étiologie non médicamenteuse probable le rôle du vaccin semble exclu. Au total, 15 cas de pancréatite aiguë ont été rapportés en population générale avec Comirnaty® Pfizer. L'analyse de ces cas de pancréatites aiguës montre que dans près d'1/3 des cas ils surviennent chez des patients ayant des antécédents de pathologies pancréatiques ou biliaires. Néanmoins, cet effet indésirable a été retenu comme signal potentiel.

Quatre cas de **contractions utérines douloureuses** avec Comirnaty® ont été rapportés (3 de + dans la période) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 7-8h et régression dans les 48h). Le lien avec le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé. Dans 3 cas, les contractions sont survenues en fin de second trimestre.

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

IV. Résultats « Cas allaitement »

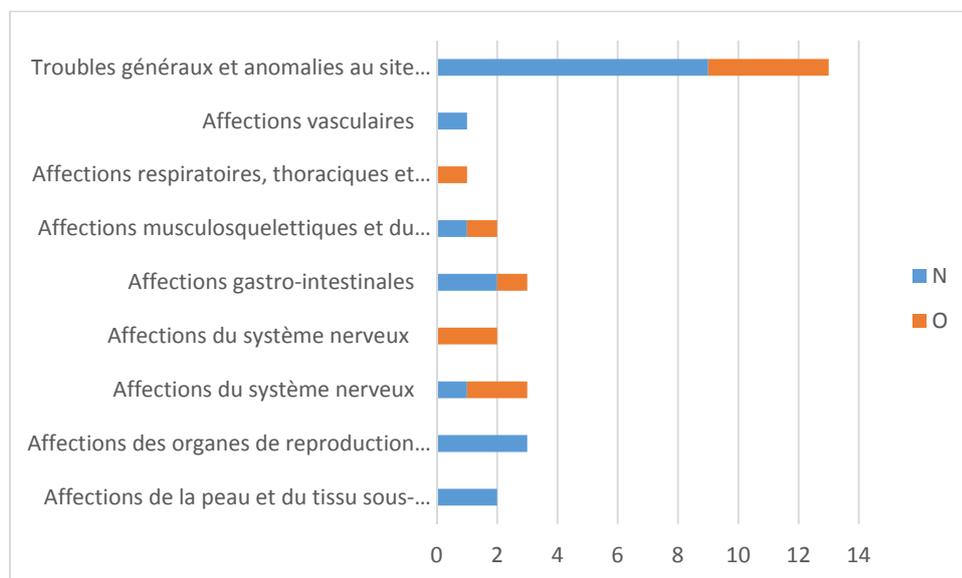
Au total, 15 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 7 avec Comirnaty® et 5 avec Vaxzevria® et 3 avec Moderna®, aucun avec le vaccin Janssen correspondant à 30 évènements. La répartition de ces signalements est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Données générales des cas « allaitement »

	Sur la période	Cumulatif	%
Nb total de cas allaitement	11	15	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	8	11	73 %
Nombre de cas graves	2	3	20 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	4	5	33 %
<i>PS</i>	7	10	67 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	3	3	20 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	2	6	40 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	6	6	40 %

Les 6 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 20 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus. Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. A noter, 2 signalements (correspondant à 9 évènements) considérés médicalement significatif (paresthésies des membres et sensations vertigineuses) (figure 1)

Figure 1 : Effets indésirables (SOC) chez la mère allaitante tous vaccins confondus



1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

Quatre cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités :

- Fièvre (39,8°) et asthénie le lendemain de la vaccination de sa mère qui a présenté douleur au point d'injection, sensation de soif et myalgies
 - Eruption cutanée 48 heures après la vaccination de sa mère. Régression en 24 à 48 heures. La maman a quant à elle présenté une douleur au point d'injection et des troubles digestifs
 - Vomissements en jet sans fièvre sans douleur sans aucun autre symptôme ni altération de l'état général pendant environ 1 heure. La maman a présenté de façon concomitante des troubles digestifs
- Enfant de 21 mois allaité, ayant déclaré fièvre et courbature suite à la seconde injection de la maman

1.2 Effets sur la lactation :

Aucun cas enregistré dans la BNPV

2. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

2.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

Deux cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités :

- Fièvre chez un nourrisson de 19 mois 72 h après la vaccination de la maman qui a elle-même présenté (syndrome grippal, dyspnée, algie des extrémités et paresthésies)
- Eruption d'allure varicelleuse chez un nourrisson de 2 mois, allaité, à J14 de la 1ère injection chez la mère. La maman vaccinée n'a pas présenté de zona après la vaccination.

2.2 Effets sur la lactation :

- Femme de 30 à 35 ans allaitant exclusivement un nourrisson de 5 mois. A remarqué à la suite de la vaccination une augmentation de la production de lait justifiant de tirer l'excédent pour améliorer le confort. A noter, dans les 24h suivant l'injection fièvre, douleur au site de vaccination, fatigue.

3. Vaccin Covid-19 Moderna

3.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

Aucun cas enregistré dans la BNPV

3.2 Effets sur la lactation :

- Patiente de 25 à 30 ans, tire allaitement pour raison personnelle dès la naissance. Hypersécrétion de lait maternel depuis l'injection (du côté de l'injection), quantité doublée.
- Patiente de 25 à 30 ans, allaitement exclusif bien établi. Vaccin fait 7 semaines après la naissance. Diminution progressive de la lactation en 5 jours. A J6 lactation quasi nulle justifiant introduction de complément de lait artificiel.

4. Données sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires par vaccin

Aucun cas rapporté pour Pfizer, Moderna et Janssen. Un cas d'exposition au vaccin AstraZeneca chez une femme allaitante sans effet rapporté chez la mère ou l'enfant.

5. Discussion effets indésirables « allaitement »

6 enfants âgées de 2 à 21 mois ont présenté des effets indésirables pendant ce suivi entre 1 et 14 jours après la vaccination maternelle (2 après la 2nde dose, 3 après la première dose et nombre de doses non précisé dans un cas). Les effets rapportés étaient variés (troubles généraux, affections de la peau ou affections gastro intestinales) sans lien établi avec cette dernière.

Les 3 effets sur la lactation sont assez hétérogènes ne permettant pas à ce stade d'établir un lien de causalité avec la vaccination.

V. Données de la littérature

Une veille bibliographique continue est réalisée et après analyse ne sont retenues que les études publiées permettant de répondre aux questions concernant la balance bénéfice risque pour la femme enceinte ou allaitante et pour l'enfant à naître ou allaité. Compte tenu de la fréquence spontanée des événements d'intérêt (par exemple fausse couche spontanée) et du risque de coïncidence chronologique avec la vaccination qui s'en suit, seules les études comparatives permettront d'apprécier cette balance bénéfice risque. Nous avons donc conduit une revue de la littérature proactive selon les standards modernes de la revue de la littérature (mapping review, rapid review) sur les 3 thématiques suivantes : risque de la COVID pendant la grossesse, bénéfice et risque des vaccins anti Covid pendant la grossesse et bénéfice et risque des vaccins anti Covid pendant l'allaitement. La stratégie de recherche a été adaptée selon la question étudiée. Les données concernant le risque de la Covid pendant la grossesse et les bénéfices des vaccins ne rentrant pas dans le champ de l'enquête seront présentés en annexes.

1. Vaccins Covid 19 et grossesse

La stratégie de recherche suivante a été appliquée : Covid-19 vaccin* and (pregna* or lactation or breastfeeding or breast feeding) et les bases pubmed Web of science/embase/google scholar interrogées.

A ce jour aucune étude comparative n'est disponible sur le sujet, il a donc été détaillé ci-dessous les séries de cas identifiées.

1.1 Données expérimentales

Les données de reprotoxicité des vaccins à ARNm ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, et aucun effet tératogène, fœtotoxique ou sur le développement post-natal n'a été rapporté. Cependant aucune donnée sur le passage placentaire n'est disponible (5,6).

Une étude préliminaire du vaccin Vaxzevria® ne montre pas d'effet sur la reproduction des femelles, la survie du fœtus ou des portées, et leur développement post-natal. Cependant, les anomalies viscérales et squelettiques n'ont pas été examinées. Par ailleurs, la principale étude de reprotoxicité est toujours en cours (7).

Les études de reprotoxicité du vaccin Janssen ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, ni d'effet tératogène, fœtotoxique ou sur le développement post natal, confirmant les résultats des études précliniques déjà menées sur le vaccin contre Ebola (ZABDENO®) utilisant le même vecteur viral (8).

1.2 Essais cliniques

En date du 14 novembre, Pfizer a signalé que 23 femmes enceintes avaient été incluses par inadvertance dans leur essai clinique, dont 12 dans le groupe vacciné ; ces grossesses sont en cours. Moderna a signalé 13 grossesses dans son essai clinique, dont six dans le groupe vacciné et sept dans le groupe placebo. Les grossesses exposées au vaccin sont en cours.

Dans l'étude Janssen, il y a eu 8 grossesses, 4 dans le groupe vacciné et 4 dans le groupe placebo. Il a été rapporté un avortement spontané dans le groupe vacciné et un avortement incomplet dans le groupe placebo, 2 IVG dans le groupe placebo et une grossesse extra-utérine dans le groupe vacciné. Les résultats ne sont pas connus pour les grossesses en cours (8).

1.3 Données observationnelles

A noter qu'à ce jour aucune donnée comparative n'est disponible concernant la sécurité des vaccins chez la femme enceinte. A défaut, seront décrits dans ce paragraphe des séries de cas.

Une récente publication des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (9), rapporte que plus de 30 000 femmes ont été exposées aux vaccins à ARNm aux USA, à peu près à parts égales entre les vaccins de Pfizer et Moderna. Les événements déclarés chez ces patientes sont similaires en termes de gravité à ceux des patientes non enceintes et de mêmes tranches d'âge avec une douleur au point d'injection signalée plus fréquemment chez les femmes enceintes tandis que les maux de tête, les myalgies, les frissons et la fièvre étaient moins fréquents.

Parmi les 5230 femmes enceintes incluses dans le registre prospectif V-safe, 827 issues de grossesse ont été recueillies dont 724 naissances. Les taux de fausses couches spontanées, de complications gestationnelles, de prématurité ou d'anomalies congénitales ont été comparables à ceux attendus dans la population générale.

Parmi les 221 notifications d'effet indésirable provenant du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) impliquant la vaccination par Covid-19 chez des femmes enceintes ; 155 (70,1 %) concernaient des effets indésirables non spécifiques à la grossesse, et 66 (29,9 %) des effets indésirables spécifiques à la grossesse ou au nouveau-né. Les effets indésirables liés à la grossesse les plus fréquemment signalés étaient les avortements spontanés (46 cas ; 37 au cours du premier trimestre, 2 au cours du deuxième trimestre et 7 cas où le trimestre était inconnu ou non déclaré), suivi de la mortinaissance, de la rupture prématurée des membranes et des saignements vaginaux, avec 3 cas pour chacun. Aucune anomalie congénitale n'a été signalée. A noter qu'il n'est pas précisé dans la publication la possibilité de doublon entre le registre V-safe et le VAERS ni le délai de survenue de ces événements.

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 (10) : 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.

IV. Conclusion

La majorité des effets indésirables rapportés concerne Comirnaty® qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes à partir du 2nd trimestre et est le vaccin le plus administré, à ce jour, en France.

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale. Un risque lié à la vaccination ne peut être conclu, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans 30% des cas.

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

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature.

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.

V. Références bibliographiques

1. Masson E. Épidémiologie des pertes de grossesse [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/942050/epidemiologie-des-pertes-de-grossesse>
2. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2008;6(4):632-7.
3. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 27 nov 2018;2(22):3317-59.
4. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 mai 2010;(5):CD001689.
5. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
6. CZARSKA-THORLEY D. COVID-19 Vaccine Moderna [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
7. DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
8. FRANCISCO EM. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
9. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 21 avr 2021;
10. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*. 12 avr 2021;
11. 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.
12. 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.
13. 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;
14. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature*. 9 mars 2021;591(7849):193-5.
15. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 1 déc 2020;3(12):e2030455.
16. 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.

17. University of California, San Francisco. Assessing the Safety of Pregnancy In the CoRonavirus pandEmic: a Nationwide Prospective Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605); 2020 mai [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04388605. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605>
18. Katz L. Clinical and Laboratory Predictors of COVID-19 Progression and Maternal and Perinatal Outcomes in Infected Pregnant and Postpartum Women in Six Reference Centers in the Northeast of Brazil [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367); 2021 févr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04462367. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367>
19. Koç EME. Comparison of Hematological Parameters and Perinatal Outcomes in COVID-19 Pregnancies and Healthy Pregnancy Cohort [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108); 2020 août [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04515108. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108>
20. Carlsson Y. COPE - COVID-19 in Pregnancy and Early Childhood - a Study Protocol for a Prospective Multicentre Cohort Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364); 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04433364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 13 mai 2021;
30. 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).

Annexe 1

Covid-19 et grossesse

Le nombre de publications sur le risque de la COVID-19 chez la femme enceinte étant maintenant assez conséquent et continuant d'augmenter, il a été procédé à une revue synthétisant d'autres revues systématiques de manière à regrouper un ensemble de résultats (umbrella review).

La stratégie de recherche suivante a été appliquée : (sars-Cov* or Covid-19) and (pregnan* or maternal*) and meta-analysis et les bases pubmed Web of science/embase/google scholar interrogées.

La plupart des revues systématiques s'intéressant au risque de la COVID-19 pendant la grossesse ne comprennent que des séries de cas ou des rapports de cas disponibles au début de la pandémie ; et ne fournissent que des proportions de patientes présentant des manifestations cliniques ou des complications de la grossesse. Compte tenu de la faible qualité méthodologique de ces synthèses, la recherche a été ciblée uniquement sur les méta-analyses incluant des études analytiques, comparatives.

Trois méta-analyses correspondant aux critères d'inclusion (11–13) ont été incluses. Les critères d'inclusion étant différents pour chacune de ces méta-analyses, elles portent sur un total de 76 études. Leurs résultats sont assez discordants avec une hétérogénéité importante (Tableau 11) ; à l'exception de la mort fœtale *in utero* (survenant après la 22^{ème} semaine d'aménorrhée) dont les résultats sont statistiquement significatifs dans les 2 méta-analyses les plus conséquentes.

A noter que les formes sévères (définies par un test PCR positif et développement de symptômes sévères ou critiques) étaient fortement associées au risque de pré-éclampsie, diabète gestationnel, naissance prématurée et faible poids de naissance par rapport aux formes légères (définies comme un test PCR positif mais sans présence de symptômes sévères) (12).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (11,12)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (13)
- inclusion d'une méta analyse avec comparaison externe (13)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (14–16). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (17–26).

Tableau 11. Caractéristiques des méta-analyses évaluant le risque du COVID pendant la grossesse

Référence	Période de recherche	Effectifs	Type d'études	Définition des cas et des témoins	Evaluation des biais/biais de publication	Conséquences maternelles	Prématurité et paramètres anthropométriques	Troubles néonataux	Décès <i>in utero</i>
Wei S <i>et al.</i> (12)	Jusqu'au 29 janvier 2021	42 études portant sur 438 548 femmes enceintes	6 cohortes prospectives, 21 cohortes rétrospectives, 5 cas témoins.	Infection confirmée par le SRAS-CoV-2 chez une femme enceinte vs femme enceinte avec tests PCR négatifs, femme enceinte avant la pandémie ou asymptomatique au début de la pandémie.	Newcastle Ottawa/Non évalué	<p>Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I² = 76%; 5 études</p> <p>Pré-éclampsie OR=1.33 (1.03 to 1.73) I² = 31%; 13 études</p> <p>Diabète gestationnel OR = 1.03 (0.76 to 1.39) I² = 54%; 13 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR=.89 (0.52 to 1.53) I² = 55%; 5 études</p> <p>Césarienne OR=1.00 (0.82 to 1.23) I² =78 % ; 22 études</p>	<p>Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I² = 64%; 18 études</p> <p>Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I² = 85 % ; 2 études</p>	<p>Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to 3.53) I² = 8%; 3 études</p> <p>Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I² = 0%; 5 études</p>	<p>Mort <i>in utero</i> (20 ème semaines de grossesse ou plus)</p> <p>OR 2.11 (1.14 to 3.90) I² = 24%; 6 études</p>
Chmielewska B <i>et al.</i> (13)	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	<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>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>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>Mort <i>in utero</i> OR 1.28 (1.07–1.54), I²=63% ; 12 études</p>

					publication détecté	<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% ; 2 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>Admission en réanimation néonatale OR 0.90 (0.80–1.01) I²=0% ; 7 études</p>	
Melo et al. (2)	Jusqu'au 4 mai 2020	3 études	Cas témoins	femmes enceintes présentant une infection positive vs femmes enceintes négatives au COVID-19	Newcastle Ottawa/Non évalué		<p>Prématurité OR 2.25 ((0.96, 5.31), I² = 0% ; 3 études</p> <p>Poids de naissance MD = -124.16 (-260.54, 12.22; p = 0.07) I² = 0%, 3 études</p>		

Annexe 2

Bénéfices de la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement

Bien que ne reposant que sur un faible nombre de patientes évaluées, les premières données avec ces vaccins indiquent que la réponse vaccinale chez la femme enceinte est équivalente à celle des femmes non enceintes qui ont eu la COVID. Une transmission des anticorps neutralisant maternels au nouveau-né *via* le placenta a été observée sans que l'on puisse conclure à une protection (27). Ces données semblent confirmées par une étude multicentrique comparant 86 femmes enceintes vaccinées, 65 femmes enceintes infectées et 62 contrôles enceintes ni vaccinées ni infectées mettant en évidence une réponse humorale maternelle robuste se transmettant efficacement au fœtus après vaccination prénatale par ARNm (28). A noter que chez le fœtus les titres en IgG s'approchent des titres maternels dans les 15 jours suivant la première dose.. Une étude de cohorte exploratoire (29), descriptive et prospective portant sur 103 femmes ayant reçu un vaccin COVID-19 (à ARN) (dont 30 femmes enceintes, 16 femmes allaitantes et 57 femmes ni enceintes ni allaitantes) et 28 femmes ayant une infection confirmée par le SARS-CoV-2 (22 femmes enceintes et 6 femmes non enceintes). Les résultats principaux permettent de retenir les éléments suivants :

- La réponse immunitaire humorale était plus importante chez les femmes vaccinées *versus* les femmes ayant une infection confirmée
- Mise en évidence d'un transfert d'anticorps dans le sang de cordon des patientes vaccinées
- Il existe un transfert d'anticorps dans le lait mais les IgA sont transmis à un taux plus bas sauf chez les femmes allaitantes vaccinées pendant la grossesse

Ces études ne permettent néanmoins pas de corréler l'immunogénicité et la protection réelle conférée.

Un passage d'anticorps anti-COVID a été mis en évidence dans le lait durant les 6 semaines après la 1^{ère} dose : les IgA ont été mis en évidence à partir de la 2^{ème} semaine, et les IgG 4 semaines après la 1^{ère} dose (soit une semaine après la 2^{ème} dose). Aucun test fonctionnel n'a été réalisé, cependant des données chez des femmes allaitantes ayant eu la COVID suggèrent un pouvoir neutralisant *in vitro* des anticorps qu'elles ont transmis *via* le lait (30).