

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

**Rapport N°3**

*27/12/2020 au 01/07/2021*

**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

<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance
<b>D1</b>	Première dose du vaccin
<b>D2</b>	Deuxième dose du vaccin
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>EMA</b>	Agence européenne du médicament
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FCS</b>	Fausse couche spontanée
<b>I<sup>2</sup></b>	Hétérogénéité
<b>Ig</b>	Immunoglobulines
<b>OR</b>	Odd Ratio
<b>MFIU</b>	Mort foetale in utero
<b>PS</b>	Professionnels de santé
<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>TA</b>	Tension artérielle
<b>TVP</b>	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=32).....	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 (=118).....	9
4.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca.....	12
4.1	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10).....	12
4.2	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations).....	13
4.3	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4).....	13
5.	Vaccin Spikevax® Moderna.....	14
5.1	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=6).....	14
5.2	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (petit poids, pathologie, malformations) (n=1).....	15
5.3	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=13).....	15
6.	Vaccin Covid-19 Janssen.....	15
7.	Discussion effets indésirables graves « grossesse ».....	16
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
3.	Vaccin Spikevax® Moderna.....	18
4.	Discussion effets indésirables « allaitement ».....	18
IV.	Données de la littérature.....	19
1.	Vaccins Covid 19 et grossesse.....	19
1.1	Données expérimentales.....	19
1.2	Essais cliniques.....	19
1.3	Données observationnelles.....	19
2.	Vaccins Covid 19 et allaitement.....	20
V.	Conclusion.....	21

VI. Références bibliographiques.....	22
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 (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**

### **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.

A l'issue des 2 premiers rapports, compte tenu du très faible nombre de cas en provenance des firmes commercialisant un des vaccins concernés, il a été décidé de ne plus analyser ces cas et de focaliser l'enquête sur les cas de la base nationale de pharmacovigilance.

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 02/07/2021
- Type de cas : codés « Grossesse » « Allaitement » ou narratif : '%allaite%'
- 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, 111 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 »**

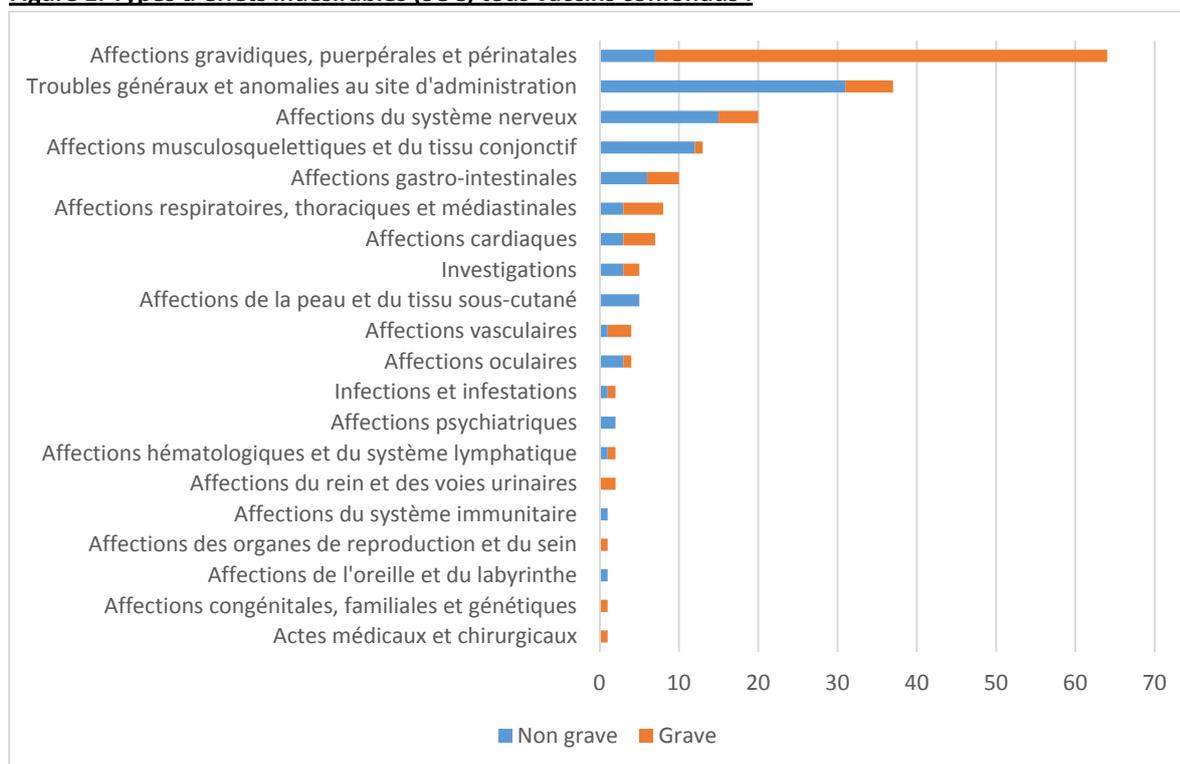
	Sur la période	Cumulatif	%
<b>Cas grossesse</b>			
Nb total de cas grossesse	<b>37</b>	<b>111</b>	
Nombre de cas graves	22	73	66%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	22	52	47%
PS	16	59	53%

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	Sur la période	Cumulatif
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	31	87
Vaxzevria® Astrazeneca	2	13
Spikevax® Moderna	4	11
Covid-19 Vaccine Janssen	0	0

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



### 3. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 87 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV. Au total 157 effets indésirables ont été listés.

#### 3.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=32)

Sur les 87 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 31 soit 36,7% étaient des interruptions de grossesse (28 fausses couches et 3 Mort In Utero). Pour 1 cas de FCS, 2 effets indésirables ont été listés (œuf clair + fausse couche spontanée).

**Nous avons 8 nouveaux cas de FCS et 2 de morts in utero sur la période.**

**Tableau 3. Interruptions de grossesse**

Issues de grossesse	Avant conception	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique					
Fausses couches*		28			28
Interruption volontaire ( <b>avec</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire ( <b>sans</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales <b>inconnues</b> )					
Mort fœtale in utero** <b>avec</b> anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** <b>sans</b> anomalies congénitales			3		3
<b>Total</b>		<b>28</b>	<b>3</b>		<b>31</b>

\* ≤ 22 semaines d'aménorrhée

\*\* > 22 semaines d'aménorrhée

Les 28 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 18 SA (2 données manquantes).

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=26)
[4SA – 6SA[	8
[6SA – 8SA[	6
[8SA – 10SA[	5
[10SA – 12SA[	1
[12SA – 14SA[	3
[14SA – 16SA[	2
[16SA – 18SA[	1

Le délai moyen d'apparition était de 17,7 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 0 à 59 jours. Parmi les 28 FCS, 14 sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 8 cas sur 28, 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 20 autres cas, la présence ou l'absence de facteurs de risque n'était pas connue.

Il s'agissait d'une 1<sup>ère</sup> dose (D1) dans 15 cas et d'une D2 dans 13 cas.

**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.**

**Trois cas de mort in utero (MIU) ont été rapportés dont 2 nouveaux cas sur la période.**

- F 35-40, D1, 15 jours après la vaccination, rupture des membranes et diagnostic d'une **MIU**, échographie normale le jour de la vaccination, hospitalisée pour un **accouchement prématuré par césarienne à 30SA**, naissance d'un enfant décédé, Anatomopathologie en cours du fœtus et placenta.

- F 30-35 ans, D2, atcd de MIU à 22 SA il y a un an, J7 post vaccination perte de sensation de mouvements fœtaux. Diagnostic d'une **MIU à 33 SA**. Anatomopathologie placentaire et autopsie fœtale en cours.

- F 30-35ans, D1, surpoids, J23 post vaccination, **MIU à 29 SA** avec un fœtus présentant une **anasarque** du pole céphalique et de l'abdomen avec impression de cordon court. Sérologie négative, autopsie fœtale en cours.

**Les Morts In Utero (MIU) surviennent pour 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. 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.

- 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 alloimmunisation sévère avec **anémie aigue in utéro**. Enfant né avec une **maladie hémolytique, souffrance anoxique néonatale et défaillance multiviscérale, décès du nouveau-né**.

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

#### - **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<sup>ème</sup> jour de son cycle.

### 3.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (=118)

**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	24	4	<b>28</b>
Affections du système nerveux	15	5	<b>20</b>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	12	1	<b>13</b>
Affections gastro-intestinales	6	4	<b>10</b>
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	6	<b>10</b>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2	5	<b>7</b>
Affections cardiaques	3	3	<b>6</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5	0	<b>5</b>
Affections oculaires	3	1	<b>4</b>
Affections vasculaires	1	2	<b>3</b>
Affections du rein et des voies urinaires	0	2	<b>2</b>
Affections psychiatriques	2	0	<b>2</b>
Infections et infestations	1	1	<b>2</b>
Investigations	2	0	<b>2</b>
Actes médicaux et chirurgicaux	0	1	<b>1</b>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	0	<b>1</b>
Affections des organes de reproduction et du sein	0	1	<b>1</b>
Affections du système immunitaire	1	0	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>36</b>	<b>118</b>

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=6):**

Six cas d'embolie pulmonaire dont **2 nouveaux cas** (1 cas marquant signalé après la période d'étude) ont été rapportés ainsi qu'1 cas de thrombose veineuse.

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

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

F 30-35ans, 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 fœtale**. L'enfant se porte bien. Traitement par enoxaparine.

F 25-30 ans, sans antécédent notoire, D2, **25 SA**, hospitalisée le jour de la vaccination pour douleur thoracique. Angioscanner : **embolie pulmonaire**. NFS et plaquettes normales.

F 30-35ans, D1, hospitalisée pour **métrorragies** sur placenta praevia à **27 SA**, 4 jours post vaccination. NFS normale, coagulation normale, fibrinogène 6,6g/L (N : 2,5-4,5g/L), CRP 20mg/L (N < 5). Instauration d'un repos non strict et port de bas de compression.

**Métrorragies** abondantes avec **contractions utérines** après 37 jours d'hospitalisation. **Césarienne** en urgence avec naissance vivante à 32 SA. A la sortie de l'enfant, la mère présente une **bradycardie** (33 battements/min), arrêt cardio-vasculaire – début du massage cardiaque. Pas de syndrome hémorragique, pas de stigmatisme clinique de CIVD, diagnostic d'une **embolie pulmonaire massive** (thrombus massif dans le ventricule droit, oreillette droite, veine cave inférieure, petit thrombus dans le ventricule gauche) + **ischémie aigue de membre inférieure gauche**. **Décès** de la patiente 2h après accouchement.

Facteur de risque : obésité morbide (IMC 44,4), diabète gestationnel mal équilibré sous insulinothérapie, alitement prolongé.

**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<sup>ème</sup> 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).**

**Sur 6 cas d'évènement thromboembolique, on note dans la moitié des cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, diabète et obésité. Dans 3 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble incompatible avec le rôle du vaccin : trop court dans 2 cas (le jour même et le lendemain) et relativement long (37 jours) dans 1 cas.**

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

- Cinq cas de **tachycardie (1 nouveau cas non grave sur la période)** ont été rapportés dont 2 graves (ci-dessous).

F 30-35 ans, à 34 SA, D1, 3h après vaccination (D1) survenue d'une tachyrythmie complète par fibrillation auriculaire (TACFA). 12 Jours après cet évènement, un accouchement par césarienne est réalisé pour un arrêt de croissance intra-utérin. L'enfant pèse 2,325kg, présente une hypotrophie moyenne et une morphologie normale. Facteur de risque : antécédent de cardiomyopathie restrictive avec fibrillation auriculaire récidivante traitée par 3 ablations chirurgicales, la dernière ayant eu lieu il y a un an. Arrêt amiodarone car grossesse. Évolution : favorable après traitement par flécaïne.

F 35-40 ans, 20 SA, D1, J1 post-vaccination épisode brutal de vomissements, œdème du visage et du cou, sans dyspnée. FC 180 bpm et TA 150/90mmHg prise. Amélioration dans la journée.

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

**Pas de nouveaux cas sur la période.**

F 30-35 ans, 35 SA. Vaccinée D1 Comirnaty®. Le lendemain, découverte au monitoring (pas de symptômes) d'une **hypertension artérielle** à 150/100 mmHg (130/80 mmHg à 33 SA et 130/90 mmHg à 34 SA). Récidive de l'hypertension artérielle 2 jours après. Passage aux Urgences obstétrical avec **protéinurie** mais rapport protéinurie/créatininurie normal, tension artérielle alors à 130/90 mmHg sur un suivi de 45 minutes. Surveillance prévue hebdomadaire par monitoring jusqu'à la fin de la grossesse.

- **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 » :**

8 cas de contractions utérines ont été signalés dont **4 nouveaux cas sur la période**. Dans 7 cas sur 8, les contractions utérines sont survenues après la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin.

F 20-25 ans, fin 6<sup>ème</sup> 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.

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<sup>ème</sup> mois de grossesse, D2, a présenté dans la soirée des contractions utérines associées à des vomissements. Guérison en 48 heures sans séquelles.

F 30-35ans, 29 SA, D1, a présenté 15 heures après la vaccination des **contractions utérines** douloureuses nécessitant une hospitalisation. Guérison en 4 jours sans séquelles.

F 30-35ans, 37 SA, D1, a présenté 5 heures après la vaccination des **nausées** et des **contractions utérines**. Aucune information sur l'évolution.

F 25-30ans, 32 SA, D1, a présenté des **contractions utérines** 14 jours post vaccination. Guérison sans séquelles.

F 25-30ans, 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, D1, a présenté des **contractions utérines** associées à des **céphalées et douleur au point injection**, 24 heures après la vaccination. Guérison sans séquelles en 24 heures.

**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.

**Autres effets indésirables :**

**Nouveau cas sur la période :**

F 30-35ans, D2, a présenté 5 jours post vaccination un **hématome rétroplacentaire** conduisant à un **accouchement prématuré (35SA)**.

F 35-40ans, D2, 16SA, depuis le début de grossesse métrorragies en faibles quantités. A présenté, après la vaccination, **asthénie** à J0, **vomissements** de grade 3 à J7, **métrorragies** et **hématomes sous amniotique** à J35.

Mise sous progestérone (Utrogestan®), phloroglucinol (Spasfon®), doxylamine et alitement permettant la diminution des métrorragies.

#### 4. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 13 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 14 effets indésirables ont été listés.

**Il y a eu 2 nouveaux cas rapportés sur la période, il s'agit de 2 fausses couches spontanées.**

##### 4.1 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10)

Sur les 13 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Vaxzevria®, 10 soit 76,9% étaient des interruptions de grossesse (9 fausses couches et 1 grossesse extra-utérine).

**Il y a eu deux fausses couches supplémentaires rapportées sur la période.**

**Tableau 5. Interruptions de grossesse**

Issues de grossesse	Avant conception	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique		1			1
Fausse couche spontané*		9			9
Interruption volontaire ( <b>avec</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire ( <b>sans</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales <b>inconnues</b> )					
Mort fœtale in utero** <b>avec</b> anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** <b>sans</b> anomalies congénitales					
<b>Total</b>		<b>10</b>			<b>10</b>

Les 9 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 5 et 10 SA.

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=9)
[4SA – 6SA[	1
[6SA – 8SA[	4
[8SA – 10SA[	3
[10SA – 12SA[	1
[12SA – 14SA[	0

Le délai moyen d'apparition était de 26,5 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 13 à 43 jours. Dans 1 cas sur 9, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (obésité). Pour les autres cas, souvent succincts, la présence ou non de facteur de risque particulier n'était pas précisée.

Les 9 FCS sont survenues après une 1<sup>ère</sup> 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
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

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 Spikevax® Moderna

A ce jour, 11 cas « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Spikevax® avec 19 effets indésirables listés.

**Il y a eu 4 cas supplémentaires rapportés sur la période.**

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

Sur les 11 notifications d'effets indésirables avec Spikevax®, 4 soit 36,4% étaient des interruptions de grossesse (1 FCS et 3 morts in utero). Pour 1 cas, il y a eu 3 effets indésirables listés (hypokinésie fœtale + infarctus placentaire + MIU).

**Tableau 5. Interruptions de grossesse**

Issues de grossesse	Avant conception	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre	Inconnue	Total
Grossesse ectopique					
Fausse couche spontanée*		1			1
Interruption volontaire ( <b>avec</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire ( <b>sans</b> anomalies congénitales)					
Interruption volontaire (anomalies congénitales <b>inconnues</b> )					
Mort fœtale in utero** <b>avec</b> anomalies congénitales					
Mort fœtale in utero** <b>sans</b> anomalies congénitales			3		3
<b>Total</b>		<b>1</b>	<b>3</b>		<b>4</b>

#### **Détails des 3 MIU :**

F 25-30ans, sans ATCD particulier, D1 à **24SA**, hospitalisée devant une hypokinésie fœtale 8 jours post vaccination. Mort **IntraUtérine (MIU)** avec **infarctus multiple du placenta** 15 jours post vaccination. Autopsie en cours.

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

F 30-35ans, surpoids, D1, **MIU à 22 SA + 2 jours** avec un fœtus qui présente un décollement sous cutané important. Anatomopathologie en cours.

Cytologie sanguine normale sauf PNN à 10.890 giga/L [1.500 – 7.000] et Lymphocytes à 1.460 giga/L [1.500–4.000] ; Ac anti-cardiolipides IgG à 14.5UI/ml [< 13.6] ; CRP à 5.9mg/L [< 3.0] ; TSH à 0.190 mUI/L [0.358 – 3.740].

**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)  
(n=1)

RAS

5.3 Effets indésirables (EI) chez la mère (n=13)

**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	7	0	7
Affections gravidiques, puerpérales et périanales	1	3	4
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Investigations	1	0	1
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>13</b>

F 30-35ans, métier physique, D1, ATCD de purpura rhumatismal, 16 SA, **contractions utérines** 3 jours post vaccination et **décollement prématuré** avec hématome placentaire 18 jours post vaccination. Mise au repos.

**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 2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse et que Comirnaty® (Pfizer) est plus utilisé que Spikevax® (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 évènement 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 un tiers des 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.

Six Morts in Utero ont été rapportées, 3 Comirnaty et 3 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.**

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 7 les notifications d'**effet indésirable thromboembolique** post vaccination (6 avec Comirnaty et 1 avec Astrazeneca).

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<sup>ème</sup> trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (2). L'incidence de ces évènements 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). Sur 7 cas d'évènement thromboembolique (6 Comirnaty et 1 vaxzevria), on note dans 4 cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, antécédent de thrombose, diabète et obésité. Dans 2 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble trop court pour impliquer le vaccin (le jour même et le lendemain). Dans 1 cas, le délai d'apparition est à l'inverse relativement long (37 jours).

Huit cas de **contractions utérines douloureuses** avec Comirnaty® ont été rapportés (4 de + dans la période) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 24h et régression dans les 48h) pour 7 cas sur 8. Une étude sur 539 femmes enceintes rapporte un taux de contractions utérines post vaccination de 1,3% après la 1<sup>ère</sup> dose et de 6,4% après la 2<sup>nde</sup> (11). Dans notre suivi, les cas sont survenus en majorité après la 1<sup>ère</sup> dose. Le lien avec le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.

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 »

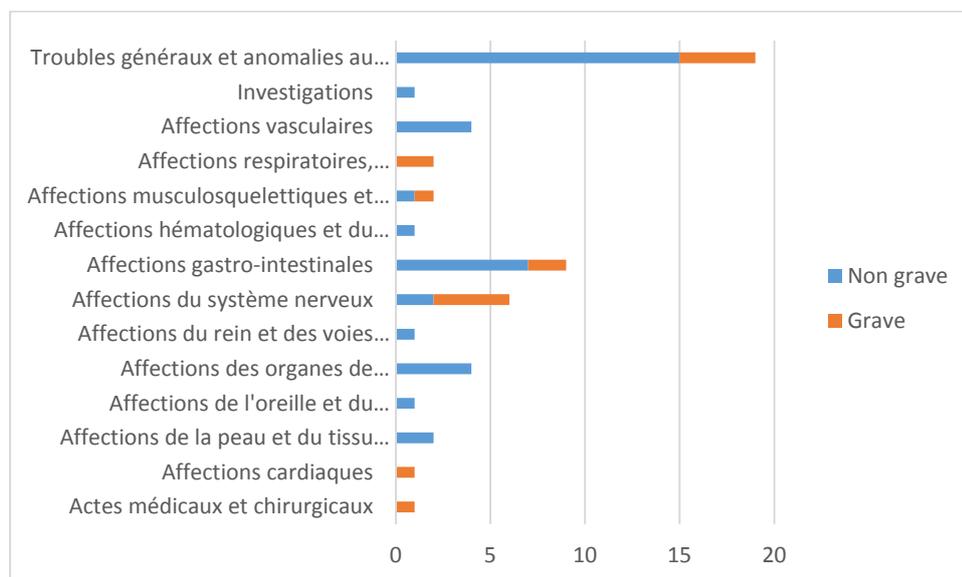
Au total, 21 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 13 avec Comirnaty® et 5 avec Vaxzevria® et 3 avec Spikevax®, aucun avec le vaccin Janssen correspondant à 42 évènements. La répartition de ces signalements est détaillée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 10. Données générales des cas « allaitement »**

	Sur la période	Cumulatif	%
Nb total de cas allaitement	6	21	
<i>Dont médicalement confirmés</i>		12	57 %
Nombre de cas graves	1	4	14 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	5	10	48 %
<i>PS</i>	1	11	52 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	0	3	14 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	3	9	43 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	3	9	43 %

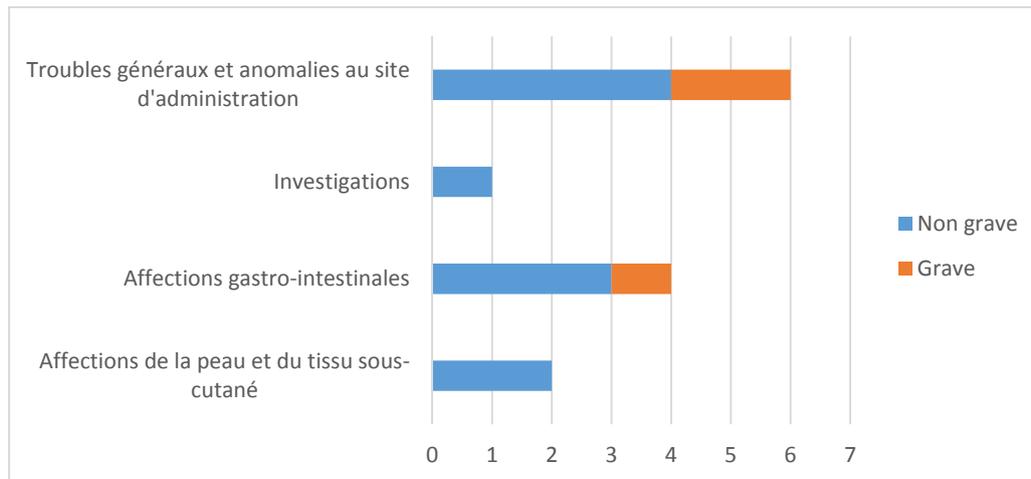
Les 9 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 24 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus. Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. Il n'y a pas eu d'évènements graves chez la mère allaitante sur la période du rapport. L'ensemble des cas rapportés sur cette période concernaient le vaccin Comirnaty®.

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



Les effets rapportés chez l'enfant allaités sont assez hétérogènes, non graves en majorité et avec des délais de survenue variables (de quelques heures à 14 jours) après la vaccination maternelle. Six de ces cas concernaient des effets survenant après la D1, 2 après la D2 et le nombre de doses était inconnu dans un cas. Un seul cas grave a été rapporté sur cette période et concernait la survenue d'un effet indésirable chez un enfant allaité (cf détail ci-dessous).

**Figure 2 : Effets indésirables cumulatifs (SOC) chez l'enfant allaité tous vaccins confondus**



## **1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech**

### **1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité**

3 cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités sur la période du rapport :

- Nourrisson de 7 mois allaité. Allaitement une heure après la première dose de vaccin par la mère et survenue de vomissements en jet. Nouvel épisode de vomissements en jet après un allaitement 8h après l'injection. Ce phénomène de vomissement en jet avait été observé par le passé suite à une exposition au lactose, ici pas d'exposition au lactose. Pas de diarrhée associée.
- Apparition chez un nourrisson de 18 mois de diarrhées aiguës et d'une fièvre à 39°C 2 jours après la seconde dose de sa maman. Ce cas a été considéré comme médicalement significatif.
- Enfant de 23 mois, allaitement mixte. Le soir de la première vaccination par la mère et le lendemain, l'enfant a présenté une petite élévation de température (37,9°C) qui a disparu par la suite. La maman rapporte aussi 3 à 4 selles conséquentes et un peu liquides par jour (contre une par jour ou tous les 2 jours habituellement). Pas de changement dans l'alimentation de l'enfant et de sa mère.

### **1.2 Effets sur la lactation :**

Aucun cas enregistré dans la BNPV

## **2. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca**

Aucun cas rapporté sur la période du rapport avec ce vaccin.

## **3. Vaccin Spikevax® Moderna**

Aucun cas rapporté sur la période du rapport avec ce vaccin

## **4. Discussion effets indésirables « allaitement »**

Au total 9 enfants âgés de 2 à 21 mois ont présenté des effets indésirables après la vaccination maternelle. Les effets rapportés étaient variés (troubles généraux, affections de la peau ou affections gastro intestinales) sans lien établi avec cette dernière. Les données sur cette période et depuis le début du suivi ne permettent pas de retenir de signal particulier.

#### **IV. 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 évènements 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 évènements.

Au 6 juillet 2021, plus de 130 000 grossesses ont été signalées dans le cadre du bilan de santé post-vaccination V-safe des CDC (10). Sur la base des informations limitées rapportées par les femmes, aucun signal de sécurité spécifique n'a été observé.

Une seule étude comparative est disponible (11). Il s'agit d'une étude de cohorte (présentée comme une étude cas/témoin) comparant la survenue de certains effets indésirables, par l'envoi d'un autoquestionnaire, entre un groupe de femmes enceintes (= 539) ayant reçu 2 doses de vaccin Comirnaty, entre 2 et 40 semaines de grossesse, et un groupe de femmes non enceintes (= 260) vaccinées sur la même période. Les effets indésirables non spécifiques à la grossesse (réactogénicité, paresthésies...) n'étaient pas plus importants chez les femmes enceintes à l'exception des paresthésies après la D2. Le taux de complications obstétricales chez les femmes enceintes (rupture prématurée des membranes, contractions utérines..) était faible. Le pourcentage de femmes enceintes ayant présenté des contractions utérines après la seconde dose étaient plus importantes qu'après la première dose (6,4 % *versus* 1,3 %) sans complications associées. Une analyse en sous-groupe limitée aux femmes enceintes, en fonction du trimestre de vaccination (76 à T1, 193 à T2 et 121 à T3) ne montre pas de différence à l'exception des contractions utérines plus fréquentes chez les femmes recevant la D2 à T3. Les issues de grossesses connues pour 57 patientes ne rapportent pas d'éléments inquiétants, notamment pas de mort foetale ou néonatale.

Les résultats de cette étude bien que peu robuste méthodologiquement (auto questionnaires, comparaison à des femmes non enceintes, petits effectifs) sont concordants avec les données du registre V-Safe et n'indiquent pas d'éléments inquiétants.

## **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 retrouvé que des données observationnelles. Un suivi prospectif de femmes allaitantes vaccinées par Comirnaty® a été réalisé en Israël (12) : 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<sup>ère</sup> dose. Aucun évènement 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<sup>ère</sup> dose et 62% après la 2<sup>ème</sup> (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=4455 dont 5411 (54,2%) en allaitement exclusif) a évalué l'impact des vaccins sur l'allaitement maternel et/ou les capacités d'expression de lait (13). 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

Cette étude reposant sur des données assez subjectives ne permet aucune conclusion quant à l'impact de la vaccination sur l'allaitement.

## V. **Conclusion**

La majorité des effets indésirables rapportés concerne Comirnaty® qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes à partir du 2<sup>nd</sup> 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. 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.

## VI. 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. CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
11. Short-term outcome of pregnant women vaccinated by BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine - Bookstein Peretz - - Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23729>
12. 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;
13. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krutsch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 9 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2021.0079>
14. 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.
15. 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.
16. 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;

17. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature*. 9 mars 2021;591(7849):193-5.
18. 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.
19. 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.
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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.

32. 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>
33. 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;
34. 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 (14–16) 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<sup>ème</sup> 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) (15).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (14,15)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (16)
- inclusion d'une méta analyse avec comparaison externe (16)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (17–19). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (20–29).

**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> (15)	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><b>Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I<sup>2</sup> = 76%; 5 études</b></p> <p><b>Pré-éclampsie OR=1.33 (1.03 to 1.73) I<sup>2</sup> = 31%; 13 études</b></p> <p>Diabète gestationnel OR = 1.03 (0.76 to 1.39) I<sup>2</sup> = 54%; 13 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR=.89 (0.52 to 1.53) I<sup>2</sup> = 55%; 5 études</p> <p>Césarienne OR=1.00 (0.82 to 1.23) I<sup>2</sup> =78 % ; 22 études</p>	<p><b>Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I<sup>2</sup> = 64%; 18 études</b></p> <p>Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I<sup>2</sup> = 85 % ; 2 études</p>	<p>Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to 3.53) I<sup>2</sup> = 8%; 3 études</p> <p>Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I<sup>2</sup> = 0%; 5 études</p>	<p><b>Mort <i>in utero</i> (20 ème semaines de grossesse ou plus)</b></p> <p><b>OR 2.11 (1.14 to 3.90) I<sup>2</sup> = 24%; 6 études</b></p>
Chmielewska B <i>et al.</i> (16)	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><b>Décès maternels OR 1.37 (1.22–1.53) I<sup>2</sup> 0%; 2 études</b></p> <p>Diabète gestationnel OR 1.01 (0.86–1.19) I<sup>2</sup> =45%, 6 études</p>	<p>Prématurité (&lt; 37semaines) OR= 0.94 (0.87–1.02) I<sup>2</sup>=75 % ; 15 études</p> <p>Prématurité (&lt; 34 semaines) OR= 0.76 (0.42–1.36) I<sup>2</sup>= 85 % ; 4 études</p>	<p>Décès néonataux OR 1.01 (0.38–2.67) I<sup>2</sup> 85%; 3 études</p> <p>Score d'Apgar à 5 min &lt; 7 OR 1.15 (0.62–2.15) I<sup>2</sup> 44 %; 4 études</p>	<p><b>Mort <i>in utero</i> OR 1.28 (1.07–1.54), I<sup>2</sup>=63% ; 12 études</b></p>

					publication détecté	<p>Hypertension OR 1.16 (0.75–1.79) I<sup>2</sup>=81 % ; 6 études</p> <p><b>Prise en charge chirurgicale de la grossesse extra utérine OR 5.81 (2.16–15.6) I<sup>2</sup> 26% ; 3 études</b></p> <p>Césarienne OR 1.03 (0.99–1.07) I<sup>2</sup>=46% ; 7 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR 1.02 (0.87–1.19) I<sup>2</sup>=0% ; 2 études</p>	<p>Prématurité (&lt; 32 semaines) OR=0.95 (0.64–1.39) I<sup>2</sup>=90 % ; 6 études</p> <p>Prématurité (&lt; 28 semaines) OR 0.84 (0.46–1.53) I<sup>2</sup>=57 % ; 3 études</p> <p>Poids de naissance &lt; 2500g OR 0.99 (0.90–1.08) I<sup>2</sup>=0% ; 3 études</p>	<p>Admission en réanimation néonatale OR 0.90 (0.80–1.01) I<sup>2</sup>=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), I<sup>2</sup> = 0% ; 3 études</p> <p>Poids de naissance MD = -124.16 ( - 260.54, 12.22; p = 0.07) I<sup>2</sup> = 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 (30,31). 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 (32). 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 (33), 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<sup>ère</sup> dose : les IgA ont été mis en évidence à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine, et les IgG 4 semaines après la 1<sup>ère</sup> dose (soit une semaine après la 2<sup>ème</sup> 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 (34).