

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

Rapport N°6

27/12/2020 au 07/10/2021

CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse

Acronymes

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
D1	Première dose du vaccin
D2	Deuxième dose du vaccin
EI	Effet indésirable
EMA	Agence européenne du médicament
FC	Fréquence cardiaque
FCS	Fausse couche spontanée
I²	Hétérogénéité
Ig	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.....	4
II.	Méthode	4
III.	Résultats « cas grossesse »	5
1.	Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
2.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	6
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=46)	6
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=8).....	7
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (=147)	9
3.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	16
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=10)	16
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=2).....	16
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=4)	16
4.	Vaccin Spikevax® Moderna	18
a.	Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=9)	18
b.	Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=1).....	19
c.	Effets indésirables (EI) chez la mère (n=24)	19
5.	Vaccin Covid-19 Janssen	22
6.	Discussion effets indésirables graves « grossesse ».....	23
IV.	Résultats « Cas allaitement »	25
1.	Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech	27
1.1	Effets indésirables chez l'enfant allaité	27
1.2	Effets sur la lactation	27
2.	Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca	27
3.	Vaccin Spikevax® Moderna	27
4.	Discussion effets indésirables « allaitement ».....	28
V.	Données de la littérature.....	29
1.	Vaccins Covid 19 et grossesse.....	29
1.1	Données expérimentales	29
1.2	Essais cliniques.....	29
1.3	Données observationnelles.....	29
2.	Vaccins Covid 19 et allaitement.....	31
VI.	Conclusion.....	32
VII.	Références bibliographiques	33
	Annexe 1	36
	Annexe 2	40

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 collégialement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

II. Méthode

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

III. Résultats « cas grossesse »

Au total, **359** 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	75	359	
Nombre de cas graves	52	246	69%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	39	185	52%
PS	36	174	48%

Près de **83,3%** des effets indésirables rapportés et enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance concernent le vaccin Comirnaty® Pfizer (tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas « grossesse » par vaccin

Vaccin	Sur la période	Cumulatif
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	63	299
Vaxzevria® Astrazeneca	0	15
Spikevax® Moderna	12	45
Covid-19 Vaccine Janssen	0	0
Total		359

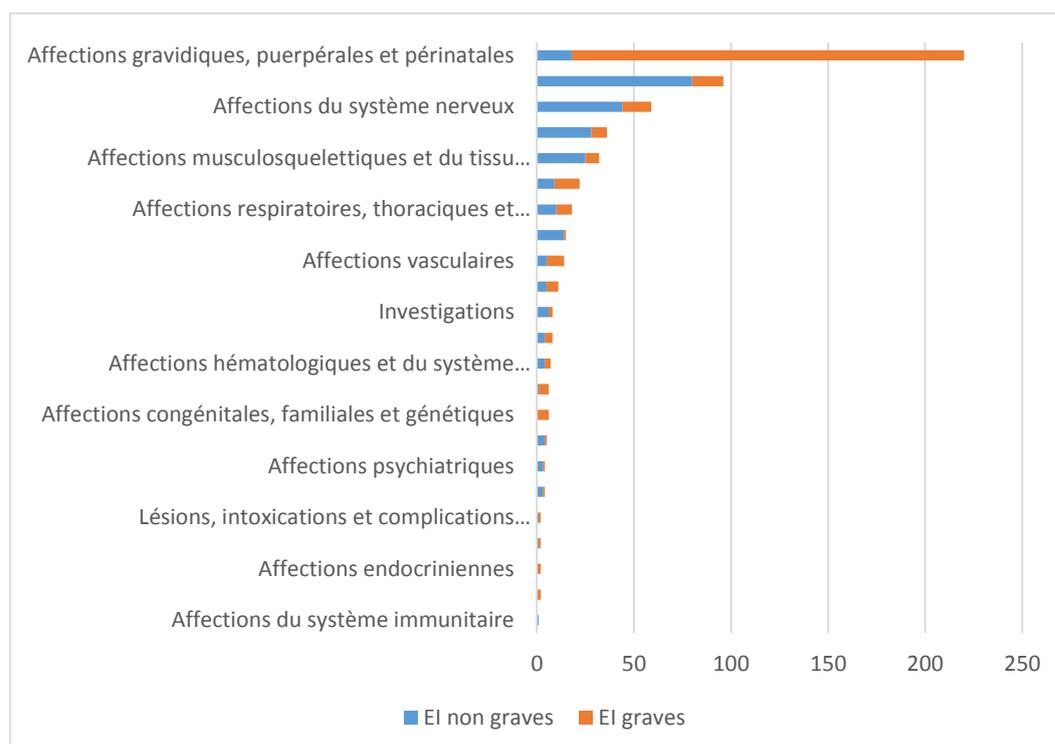


Figure 1. Types d'effets indésirables (SOC) tous vaccins confondus

2. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

Pour le vaccin Comirnaty®, 299 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV dont **63 nouveaux cas**. Au total **479** effets indésirables ont été listés.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=138)

Sur les 299 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty®, 135 soit 45,2% étaient des interruptions de grossesse (123 fausses couches, 10 morts *in utero* et 2 grossesses extra utérine). Pour 2 cas de FCS, plusieurs effets indésirables ont été listés.

27 nouveaux cas de FCS et 3 nouveaux cas de MIU ont été rapportés sur la période.

Les 123 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 21 SA (19 données manquantes).

Tableau 3. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=104)
[2SA – 4SA[5
[4SA – 6SA[29
[6SA – 8SA[17
[8SA – 10SA[21
[10SA – 12SA[12
[12SA – 14SA[5
[14SA – 16SA[4
[16SA – 18SA[4
[18SA – 20SA[4
[20SA – 22SA[4

Le délai moyen d'apparition était de 18 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 0 à 74 jours. Parmi les 123 FCS, 72 soit 59% sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination. Dans 25 cas sur 123, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité, maladie de Crohn, grossesse gémellaire, endométriose, obésité). Pour les 98 autres cas, la présence ou l'absence de facteurs de risque n'était pas connue.

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 73 cas (59%) et d'une D2 dans 50 cas (41%).

Les fausses couches spontanées (FCS) sont très fréquentes en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Dans plusieurs cas, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans. Par ailleurs, 2 études récemment publiées (2,3) n'ont pas retrouvé de lien entre FCS et vaccins ARNm contre la COVID 19. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

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

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

F 30-35 ans, D2, ATCD de MIU à 22 SA en 2020, J7 post vaccination perte de sensation de mouvements fœtaux. Diagnostic d'une **MIU à 33 SA**. Anatomopathologie placentaire et autopsie fœtale en cours.

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

F 25-30 ans, D2, 38 SA, ATCD de FCS, J1 post vaccination, MIU sans précision.

F 35-40 ans, ATCD de pré-éclampsie, D2, MIU à 40 SA, 3 jours post vaccination. Autopsie en cours.

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

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

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

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

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

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

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=23)

- Pathologies (n=14) :

Trois nouveaux cas sur la période.

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

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

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

F, avec allo-immunisation anti Jk2 et RH2, D1, prise en charge aux urgences 5 jours post vaccination, pour un accouchement par césarienne prématurément (33 SA), du fait d'une alloimmunisation sévère avec **anémie aigue in 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 (activation d'une alloimmunisation) dans les bases nationale et mondiale de Pharmacovigilance avec les vaccins Covid19, ni avec d'autres vaccins. A ce jour, ce cas unique ne permet pas de conclure quant au rôle du vaccin.

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

F 40-45 ans, sans ATCD, D2 à 31 SA, se présente aux urgences 40 jours post vaccination suite à une diminution des mouvements fœtaux, accouchement par césarienne en urgence. L'enfant naît en état de mort, il est retrouvé

une **anoxie néonatale, encéphalopathie ischémique et défaillance multiviscérale néonatale**. Pour ce cas, le délai très long entre la vaccination et l'évènement ne semble pas compatible.

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

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

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

- **Malformations (6 notifications, 9 EIs listés) :**

Aucun nouveau cas sur la période.

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.

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

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

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

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

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

Pour 1 cas, la vaccination a eu lieu à 1 semaine de grossesse (3SA) et pour les 4 derniers cas après la période d'organogenèse (2 premiers mois de grossesse) c'est-à-dire la période la plus à risque de survenue de malformation pour l'embryon. Ces périodes d'exposition au vaccin ne sont pas compatibles avec le rôle du vaccin dans la survenue de ces malformations.

c. **Effets indésirables (EI) chez la mère (=318)**

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	62	9	71
Affections du système nerveux	42	14	56
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	7	28	35
Affections gastro-intestinales	23	6	29
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	25	3	28
Affections des organes de reproduction et du sein	4	10	14
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6	7	13
Affections vasculaires	5	8	13
Affections cardiaques	5	4	9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8	1	9
Infections et infestations	4	4	8
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4	1	5
Affections hématologiques et du système lymphatique	3	2	5
Investigations	5	0	5
Affections oculaires	3	1	4
Affections du rein et des voies urinaires	0	3	3
Affections psychiatriques	2	1	3
Actes médicaux et chirurgicaux	0	2	2
Affections endocriniennes	0	2	2
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	1	2
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	1	1
Affections du système immunitaire	1	0	1
Total	210	108	318

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

- **Effets indésirables graves thromboemboliques (n=9) :**

Deux nouveaux cas sur la période (1 cas de thrombose veineuse profonde et 1 de thrombose veineuse cérébrale).

Six cas d'embolie pulmonaire, 2 cas de thrombose veineuse profonde, et 1 cas de thrombophlébite veineuse cérébrale ont été rapportés.

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

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

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

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

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

F 30-35 ans, D1, hospitalisée pour **métrorragies** sur placenta 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 –diagnostic d'une **embolie pulmonaire massive** (thrombus massif dans le ventricule droit, oreillette droite, veine cave inférieure, petit thrombus dans le ventricule gauche. **Décès** de la patiente 2h après accouchement.

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

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

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

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

Les modifications de la coagulation pendant la grossesse augmentent le risque thromboembolique (TVP ou embolie pulmonaire) notamment en fin de grossesse et en période de post-partum. Une étude cas/témoins (4) a montré que par rapport aux femmes non enceintes, le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (en particulier au 3^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance. Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (5,6).

Sur 9 cas d'évènement thromboembolique, on note dans 5 cas des facteurs de risque, autres que la grossesse, tels qu'alitement prolongé, diabète, pathologies héréditaires et auto-immunes et obésité. Par ailleurs, dans 3 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble incompatible avec le rôle du vaccin : trop court dans 2 cas (le jour même et le lendemain) et relativement long (37 jours) dans 1 cas.

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

➔ Huit cas de **tachycardie (1 nouveau cas sur la période)** ont été rapportés dont 4 graves (ci-dessous).

F 30-35 ans, à 34 SA, D1, 3h après vaccination (D1) survenue d'une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire (TACFA). 12 Jours après cet évènement, un accouchement par césarienne est réalisé pour un arrêt de croissance intra-utérin. L'enfant pèse 2,325kg, présente une hypotrophie moyenne et une morphologie normale.

Facteurs de risque : antécédent de cardiomyopathie restrictive avec fibrillation auriculaire récidivante traitée par 3 ablations chirurgicales, la dernière ayant eu lieu en juillet 2020. Arrêt amiodarone car grossesse. Évolution : favorable après traitement par flécaïne.

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

F 30-35ans, 3^{ème} trimestre de grossesse, D1, sans ATCD notoire, **palpitations** ressenties le lendemain de la vaccination nécessitant un passage aux urgences. Amélioration en 24 heures.

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

→ Quatre cas d'**hypertension artérielle** ont également été signalés dont 2 graves (ci-dessous)

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

F 35-40ans, D1, hospitalisation pour **HTA** (16/11) gravidique symptomatique (phosphènes, acouphènes, œdèmes) 5 jours post vaccination. Césarienne en urgence à 25 SA, 1 mois post vaccination pour **pré-éclampsie sévère**. Anatomopathologie placenta : malperfusion vasculaire, ischémie villositaire. Décès du nouveau-né à J40. Facteur de risque : obésité morbide, diabète gestationnel.

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

Contractions utérines (n=17) :

Dix-sept cas de contractions utérines post-vaccination ont été signalés **dont 2 nouveau cas sur la période.**

F 40-45 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.

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.

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^{ème} 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.

F 30-35ans, 3^{ème} trimestre de grossesse, D1, **contractions utérines** 4 jours après la vaccination pendant 3 semaines. A la deuxième injection, à nouveau des contractions utérines intenses avec passage aux urgences pour menace d'accouchement prématuré.

F 35-40 ans, 31 SA, endométriose, D2, **contractions utérines** (contexte de placenta *praevia* nécessitant une tocolyse) et hospitalisation pour **menace d'accouchement prématuré (MAP)** 4 jours après la vaccination. Non rétablie 7 jours après le début des symptômes.

F 35-40 ans, 2^{ème} trimestre de grossesse, sans ATCD, D2, **contractions utérines** 7 jours après la vaccination pendant 48 heures. Guérison sans séquelle.

F 25-30 ans, 21 SA, sans ATCD, D1, **contractions** modérées à intenses (20/jour) survenues 15 heures après la vaccination. Guérison en 72 heures.

F 25-30ans, 17 SA, sans ATCD, D1, a présenté des **contractions utérines** 2 jours post vaccination. Amélioration en cours.

F 30-35 ans, 32 SA, sans ATCD, D2, hospitalisée pour **saignements vaginaux** associés à des **contractions utérines**, quelques heures après la vaccination. Amélioration en cours.

F 25-30 ans, 24 SA, sans ATCD, dose non précisée, **contractions utérines** 24 heures post vaccination. Évolution inconnue.

F 25-30 ans, sans ATCD, D2, 2^{ème} trimestre de grossesse, **contractions utérines** associées à des **vomissements, myalgies, céphalées** quelques heures après la vaccination. Amélioration en cours.

F 25-30 ans, D2 à 24 SA, début des contractions 20 jours avant D2. 10 semaines après la vaccination, la patiente est hospitalisée pour **menace d'accouchement prématuré** à 34 SA.

Tableau 5. Description des cas de contractions utérines

		Nbre	%
Age	[20-25ans[2	12%
	[25-30ans[8	47%
	[30-35ans[3	18%
	[35-40ans[3	18%
	[40-45ans[1	6%
Dose (n=16)	D1	10	59%
	D2	6	35%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	13	76%
	> 3 jours	4	24%
Durée	[0-24 h[0	0%
	[24-48 h[4	24%
	[48-72 h[4	24%
	[72-96 h]	2	12%
	> 96 h	2	12%
	Inconnue	5	29%
Période de grossesse	2em trimestre	8	47%
	<i>[16-19SA]</i>	1	
	<i>[20-24SA]</i>	2	
	<i>[25-28SA]</i>	1	
	<i>non précisé</i>	4	
	3em trimestre	8	47%
	<i>[29-32SA]</i>	4	
	<i>[33-36SA]</i>	1	
	<i>[37-41SA]</i>	1	
	<i>non précisé</i>	2	
	Non précisée	1	6%
Réintroduction +	1	6%	

Dans 13 cas sur 17, la chronologie était compatible (apparition en 30 minutes à 72h et régression dans les 3 jours pour 9 cas) avec le rôle potentiel de l'acte vaccinal. Le lien entre la survenue de contractions utérines et le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit être surveillé.

Métrorragies (n=7) :

5 nouveaux cas sur la période

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

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

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

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

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

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

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

HELLP syndrome (n=5):

Pas de nouveaux cas sur la période.

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

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

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

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

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

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

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

3. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

Pour le vaccin Vaxzevria®, 15 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 19 effets indésirables ont été listés.

Pas de nouveaux cas sur la période.

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

Pas de nouveaux cas d'interruption de grossesse sur la période.

Sur les 14 notifications d'effets indésirables avec le vaccin Vaxzevria®, 10 soit 71,4% étaient des interruptions de grossesse (9 fausses couches et 1 grossesse extra-utérine).

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

Tableau 6. Période de survenue des FCS

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

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

Les 9 FCS sont survenues après une 1^{ère} dose (D1) du vaccin.

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

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=3)

Aucun nouveau cas sur la période.

F 40-45 ans, D1 à 14 SA, retard de croissance intra-utérin (RCIU) à 22 SA (8 semaines post-vaccination). À 27 SA, césarienne / **accouchement prématuré** pour anomalies du rythme cardiaque fœtal + **RCIU sévère**. Naissance d'un enfant de 850 g, avec maladie des membranes hyalines, persistance du canal artériel, puis hémorragie pulmonaire. Décès à moins de 48h de vie. Facteurs de risque : trouble valvulaire cardiaque, exposition aténolol + tabac, ATCD obstétricaux : naissances de 2 enfants avec RCIU, 2 FCS.

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

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

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=6)

Tableau 7. Effets indésirables chez la mère

SOC	EI cumulés d'effets indésirables chez la mère		
	EI non graves	EI graves	Total
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	3	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	2	2
Affections vasculaires	0	1	1
Total	0	6	6

Détail du cas grave « affections vasculaires »

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

4. Vaccin Spikevax® Moderna

A ce jour, 45 cas « grossesse » ont été signalés et enregistrés dans la BNPV avec le vaccin Moderna® avec 85 effets indésirables listés.

Il y a eu 12 cas supplémentaires rapportés sur la période.

a. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse (interruptions de grossesse, prématurité...) (n=20)

Sur les 45 notifications d'effets indésirables avec Spikevax®, 18 soit 40% étaient des interruptions de grossesse (14 FCS et 4 morts in utero). Pour 1 cas, il y a eu 3 effets indésirables listés.

Il y a 5 nouveaux cas de FCS sur la période.

Les 14 fausses couches spontanées (FCS) sont survenues entre 2 et 16 SA (1 donnée manquante).

Tableau 8. Période de survenue des FCS

Période de survenue des FCS	Nombre de cas (n=13)
[2SA – 4SA[2
[4SA – 6SA[3
[6SA – 8SA[3
[8SA – 10SA[2
[10SA – 12SA[2
[12SA – 14SA[0
[14SA – 16SA[0
[16SA – 18SA[1

Le délai moyen d'apparition était de 22 jours après la vaccination avec des extrêmes allant de 1 à 70 jours. Dans 4 cas sur 14, il y avait un facteur de risque de FCS précisé (âge > 35 ans + antécédents de FCS, traitement infertilité).

Il s'agissait d'une 1^{ère} dose (D1) dans 6 cas et d'une D2 dans 8 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. Par ailleurs, 2 études récemment publiées n'ont pas retrouvé de lien entre FCS et vaccins ARNm contre la COVID 19. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.

Détails des 4 MIU :

Aucun nouveau cas sur la période

F 25-30ans, sans ATCD particulier, D1 à **24SA**, hospitalisée devant une hypokinésie foetale 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].

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

Les morts *in utero* surviennent chez 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. A ce jour, le lien entre cette MIU et la vaccination ne peut être établi.

b. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né (n=2)

RAS

c. Effets indésirables (EI) chez la mère (n=63)

Tableau 9. Effets indésirables chez la mère

SOC	EI cumulés d'effets indésirables chez la mère		
	EI non graves	EI graves	Total
Affections du système nerveux	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Affections psychiatriques	1	0	1
Investigations	1	0	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	3	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	0	3
Affections gastro-intestinales	5	0	5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6	0	6
Affections des organes de reproduction et du sein	5	3	8
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	10	12
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18	4	22
Total	43	20	63

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

Contractions utérines (n=5) :

Trois nouveaux cas sur la période.

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

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

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

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

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

Tableau 10. Description des cas de contractions utérines

		Nbre	%
Age	[20-25ans[0	0%
	[25-30ans[3	60%
	[30-35ans[2	40%
	[35-40ans[0	0%
	[40-45ans[0	0%
Dose	D1	3	60%
	D2	2	40%
Délai d'apparition	≤ 3 jours	5	100%
	> 3 jours	0	0%
Durée	[0-24 h[0	0%
	[24-48 h[3	60%
	[48-72 h[0	0%
	[72-96 h]	0	0%
	> 96 h	0	0%
	Inconnue	2	40%
Période de grossesse	2em trimestre	2	40%
	<i>[16-19SA]</i>	2	
	<i>[20-24SA]</i>	0	
	<i>[25-28SA]</i>	0	
	<i>non précisé</i>	0	
	3em trimestre	3	60%
	<i>[29-32SA]</i>	0	
	<i>[33-36SA]</i>	1	
	<i>[37-41SA]</i>	1	
	<i>non précisé</i>	1	
Non précisée	0	0%	

Métrorragies (n=4) :

1 nouveau cas sur la période

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

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

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

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

5. Vaccin Covid-19 Janssen

Aucun cas enregistré dans la BNPV

6. Discussion effets indésirables graves « grossesse »

La majorité des notifications d'effet indésirable concerne le vaccin Comirnaty® Pfizer ce qui est attendu puisque les vaccins ARNm sont recommandés chez les femmes enceintes et que Comirnaty® (Pfizer) est plus utilisé que Spikevax® (Moderna).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les fausses couches spontanées (FCS), sans autre effet indésirable associé (notamment réactogénicité). Il s'agit d'un évènement très fréquent en population générale, de 12 à 20% selon les études (1). Dans ce suivi, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans. Par ailleurs, deux études récentes (2,3) ne retrouvent pas de sur risque de fausse couche chez les femmes enceintes vaccinées par ARNm par rapport à la population générale (Voir chapitre « Données de la littérature », « données observationnelles »). **Ces données portant sur d'importants effectifs sont rassurantes quant au risque de fausse couche en cas d'exposition en début de grossesse.**

Quatorze morts *in utero* ont été rapportées, 10 avec Comirnaty® et 4 avec Spikevax®. Les morts *in utero* surviennent chez 1 à 3 grossesses sur 1000 en population générale. **A ce jour, le lien entre ces MIU et la vaccination ne peut être établi.**

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

Il y a eu 2 nouveaux cas d'**effet indésirable thrombotique grave** post vaccination sur la période avec Comirnaty. Ils sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque de thrombose. Le nombre de cas est donc de 10 (9 avec Comirnaty et 1 avec Vaxzevria).

Les modifications de la coagulation pendant la grossesse augmentent le risque thromboembolique (TVP ou embolie pulmonaire) notamment en fin de grossesse et en période de post-partum. Une étude cas/témoins a montré que par rapport aux femmes non enceintes, le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (en particulier au 3^{ème} trimestre), et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (4). L'incidence de ces évènements chez les femmes enceintes non vaccinées reste néanmoins très faible, autour de 0,1% (5). Les femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose, de diabète, obèses, d'âge plus avancé sont plus à risque (5,6). Sur 10 cas d'évènement thromboembolique, on note dans 6 cas des facteurs de risque autres que la grossesse tels qu'alitement prolongé, antécédent de thrombose, pathologie auto-immune ou héréditaire, diabète et obésité. Dans 2 cas d'embolie pulmonaire, le délai d'apparition semble trop court pour impliquer le vaccin (le jour même et le lendemain). Dans 1 cas, le délai d'apparition est à l'inverse relativement long (37 jours).

Deux nouveaux cas de contractions utérines avec Comirnaty® et 3 avec Spikevax® ont été rapportés portant à 22 le nombre de cas de **contractions utérines douloureuses** post-vaccination (17 Comirnaty® + 5 Spikevax®) avec une chronologie compatible (apparition en 30 minutes à 72h pour 18 cas et régression dans les 72h pour 11 cas). Une étude sur 539 femmes enceintes rapporte un taux de contractions utérines post vaccination de 1,3% après la 1^{ère} dose et de 6,4% après la 2^{nde} (11). Dans notre suivi, les cas sont survenus en majorité après la 1^{ère} dose. **Le lien avec le vaccin ne peut être établi à ce jour mais ce type d'effet doit continuer à être surveillé.**

Cinq cas de HELPP syndrome ont été rapportés avec Comirnaty (pas de nouveaux cas sur la période). Le HELLP syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale. Il est précédé, le plus souvent, d'une prééclampsie et associe une thrombopénie, une cytolyse hématique et une hémolyse. Les causes et le mécanisme de HELPP syndrome sont méconnus. Il pourrait être lié à un défaut d'implantation trophoblastique conduisant à une microangiopathie gravidique disséminée. Les 5 cas rapportés sont insuffisamment documentés ; les antécédents des patientes et les données cliniques sont souvent manquants. Dans 3 cas, le délai entre la vaccination et le HELLP syndrome est court et semble incompatible avec le rôle du vaccin. En effet, le HELLP syndrome est une pathologie d'installation progressive qui est généralement diagnostiquée entre 24 et 39 SA (en moyenne à 33 SA). Dans 1 cas, une hypertension était déjà présente avant la vaccination et il existait un facteur de risque important (IMC à 47). Dans un autre, des métrorragies avaient été rapportées en début de

grossesse avant vaccination. Au total, neuf cas dont 3 français ont été enregistrés dans la base mondiale de Pharmacovigilance, ce qui reste limité. **A ce jour, il ne semble pas y avoir de signal. Ce type d'effet indésirable doit toutefois être surveillé.**

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, 75 signalements en rapport avec l'allaitement ont été enregistrés dans la BNPV dont 63 avec Comirnaty®, 5 avec Vaxzevria®, 7 avec Spikevax® et aucun avec le vaccin Janssen ; correspondant à 126 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	22	75	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	5	28	37 %
Nombre de cas graves	1	11	15 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	17	49	65 %
<i>PS</i>	5	26	45 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	5	14	19 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	11	32	43 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	6	29	39 %

Les 29 signalements rapportés chez la mère allaitante correspondent à 67 évènements. La majorité de ces évènements sont non graves et attendus (90%). Ils ne seront donc pas détaillés dans ce rapport. Il n'y a eu aucun évènement grave chez la mère allaitante sur la période du rapport. Tous les cas concernaient le vaccin Comirnaty sur cette période.

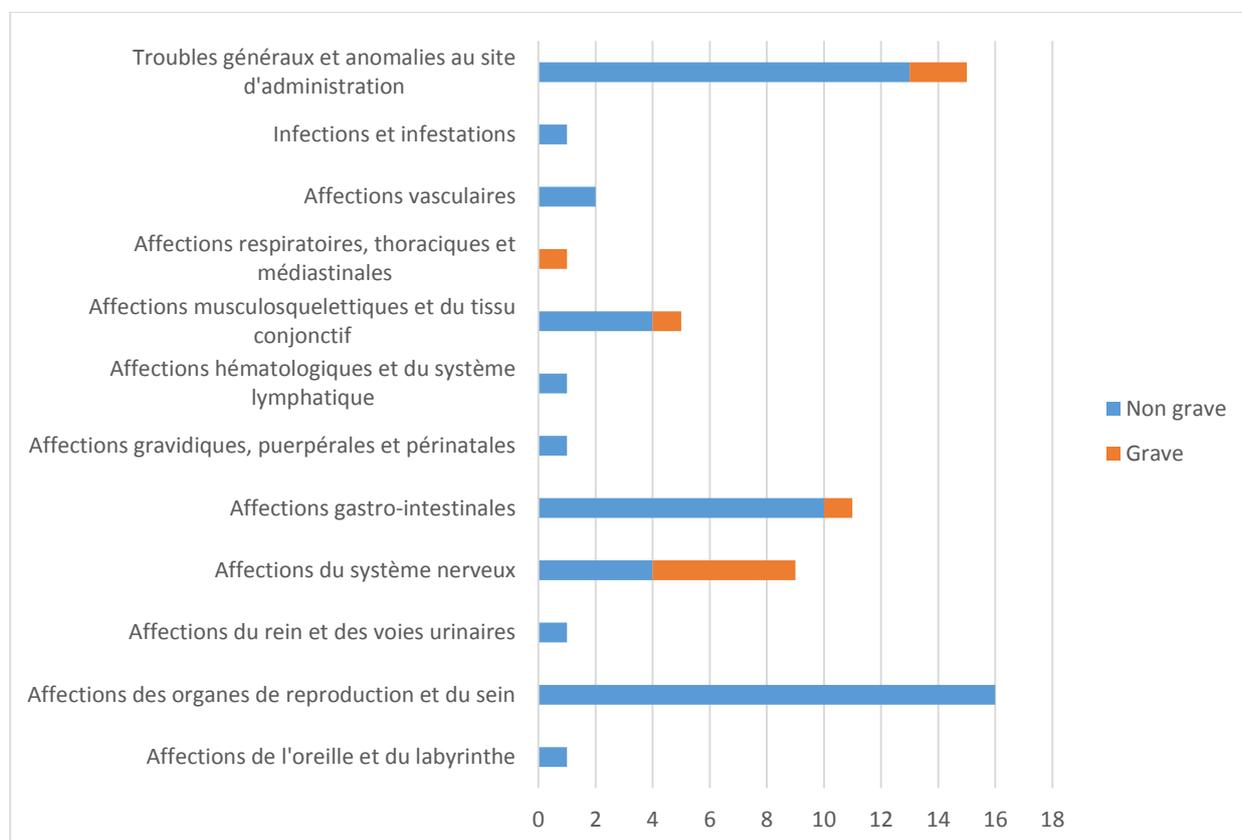


Figure 2 : Effets indésirables (SOC) cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus

Les effets rapportés chez l'enfant allaité sont assez hétérogènes, non graves en majorité (75 %) et avec des délais de survenue variables (de quelques heures à 14 jours) après la vaccination maternelle. Vingt et un de ces cas concernaient des effets survenant après la D1, 7 après la D2, 3 sont survenus après les 2 doses et le nombre de doses était inconnu dans un cas. Un seul cas grave a été rapporté sur cette période et concernait la survenue de vomissements du nourrisson après chaque tétées (cf détails ci-dessous).

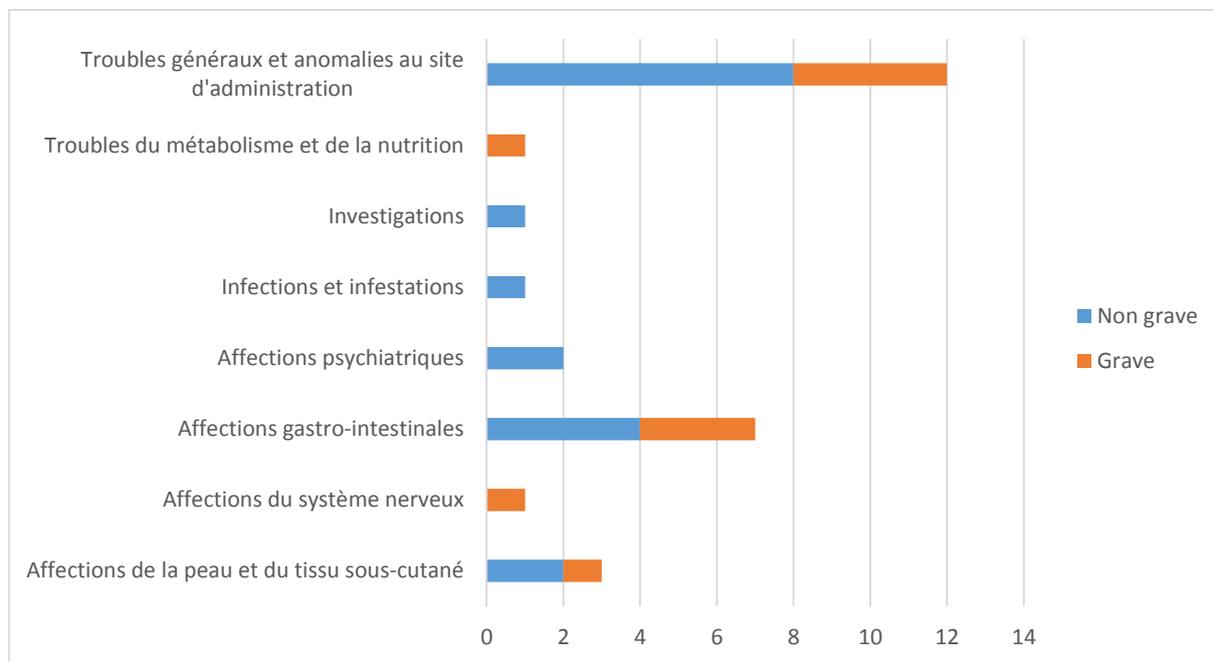


Figure 3 : Effets indésirables cumulatifs (SOC) chez l'enfant allaité tous vaccins confondus

1. Vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech

1.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

9 cas ont été rapportés chez des nourrissons allaités sur la période du rapport, dont 1 jugé grave (médicalement significatif) :

- Baisse importante de la lactation et des vomissements du nourrisson à J1 de la première dose après chaque tétées à J1 de la première dose. La patiente a essayé de continuer l'allaitement durant 10 jours, puis a dû l'arrêter.

Les cas non graves concernaient :

- 3 cas de troubles digestifs (diarrhée, vomissements...) survenant entre 1 et 2 jours après la vaccination chez des nourrissons de 2 à 4 mois
- Un cas d'éruption urticarienne chez un nourrisson de 2 mois après une D2 chez la maman qui a elle-même présenté un épisode fébrile.
- Un cas de fébricule à 37,6 associé à des difficultés à la marche chez un nourrisson d'un an à J5 de la première injection chez la maman.
- Un cas de modification du sommeil (sommeil profond et de longue durée) chez un bébé de 2 mois allaité 1 heure après l'injection chez la mère puis 8 heures plus tard
- Un cas de fatigue le lendemain de la première dose chez un nourrisson d'âge non précisé
- Un cas de comportement inhabituel (très agité) après la D1 et la D2

1.2 Effets sur la lactation

- 4 patientes âgées de 26 à 33 ans allaitant des enfants de 2,5 mois, 3 mois, 1 mois et 22 mois rapportant une baisse significative de la lactation dans des délais variant de 12 heures à 7 jours après la vaccination. L'évolution est favorable pour ses patientes sauf une, non rétablie à J2.

2. Vaccin Vaxzevria® Astrazeneca

3. Vaccin Spikevax® Moderna

3.1 Effets indésirables chez l'enfant allaité

- Enfant de 20 mois ayant présenté le lendemain de la D2 chez sa maman des selles liquides et vomissements
- 5 jours après la première dose du vaccin chez la mère, survenue de vomissements à plusieurs reprises après l'allaitement puis selles liquides. Evolution favorable en quelques jours

4. Discussion effets indésirables « allaitement »

Au total 32 enfants âgés de 1 mois à 2 ans ont présenté des effets indésirables après la vaccination maternelle. Les effets rapportés sont variés (troubles généraux, affections de la peau ou affections gastro intestinales) avec principalement des troubles généraux dominés par des épisodes fébriles et troubles gastro intestinaux survenant dans des délais variables après la vaccination de la mère. Il n'y a donc pas de lien établi entre la vaccination et les effets rapportés. S'agissant des effets sur la lactation, de même aucun lien avec la vaccination ne peut être établi. Les données sur cette période et depuis le début du suivi ne permettent pas de retenir de signal particulier.

V. Données de la littérature

Une veille bibliographique continue est réalisée et après analyse ne sont retenues que les études publiées permettant de répondre aux questions concernant la balance bénéfice risque pour la femme enceinte ou allaitante et pour l'enfant à naître ou allaité. Compte tenu de la fréquence spontanée des événements d'intérêt (par exemple fausse couche spontanée) et du risque de coïncidence chronologique avec la vaccination qui s'en suit, seules les études comparatives permettront d'apprécier cette balance bénéfice risque. Nous avons donc conduit une revue de la littérature proactive selon les standards modernes de la revue de la littérature (mapping review, rapid review) sur les 3 thématiques suivantes : risque de la COVID 19 pendant la grossesse, bénéfice et risque des vaccins contre la COVID 19 pendant la grossesse et bénéfice et risque des vaccins contre la COVID 19 pendant l'allaitement. La stratégie de recherche a été adaptée selon la question étudiée. Les données concernant le risque de la COVID 19 pendant la grossesse et les bénéfices des vaccins ne rentrant pas dans le champ de l'enquête seront présentés en annexes.

1. Vaccins Covid 19 et grossesse

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

1.1 Données expérimentales

Les données de reprotoxicité des vaccins à ARNm ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, et aucun effet tératogène, fœtotoxique ou sur le développement post-natal n'a été rapporté. Cependant aucune donnée sur le passage placentaire n'est disponible (7,8).

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 (9).

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 (9).

1.3 Données observationnelles

Une publication des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (10), rapporte 35691 femmes 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. Toutefois, concernant le risque de fausse, le calcul utilisé dans cette étude n'est pas adéquat et ne permet aucune conclusion sur cette issue de grossesse (11). Depuis deux autres publications (2,3) avec une méthodologie d'analyse plus robuste confirme toutefois l'absence de sur risque de fausse couche par rapport à la population générale, chez les femmes vaccinées par ARNm en début de grossesse (n=2456). La première étude est une analyse cumulative du risque de fausse couche à partir des données actualisées des CDC (14,1% IC 95% : 12,1 ; 16,1%), la seconde repose également sur des données américaines (Vaccine Safety Datalink) (3) et ne retrouve pas de probabilité accrue d'exposition à une vaccination COVID-19 dans les 28 jours précédents dans le groupe ayant présenté des fausses couches (n=13 160) par rapport aux grossesses en cours (92 283) (ORa = 1,02 ; IC 95 % , 0,96-1,08). **Ces données portant sur d'importants effectifs permettent d'être rassurants quant au risque de fausse couche en cas d'exposition en début de grossesse.**

Parmi les 221 notifications d'effet indésirable provenant du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) impliquant la vaccination contre la 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 cas au cours du premier trimestre, 2 cas 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. Ces données peu nombreuses issues de rapport de cas ne permettent aucune conclusion mais ne relèvent aucun élément inquiétant.

Plusieurs études comparatives sont disponibles (12–15). La première est une étude de cohorte (présentée comme une étude cas/témoin) comparant la survenue de certains effets indésirables, par l'envoi d'un auto-questionnaire, 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.

La seconde est une étude de cohorte rétrospective israélienne (13), ne retrouvant pas d'association entre la vaccination par le vaccin Pfizer et des complications de la grossesse ou néonatales. La population finale de l'étude comprenait 4 399 femmes, dont 913 (20,8 %) ont été vaccinées : 155 (17,0 %) ont reçu une dose, et 758 (83,0 %) ont reçu deux doses. Les autres (3 486, 79,2 %) n'ont pas été vaccinées pendant ou avant la grossesse. Toutes les vaccinations ont eu lieu au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Les taux d'incidence de la plupart des complications étaient comparables entre les groupes.

Une autre étude de cohorte observationnelle prospective israélienne (14), utilisant des auto-questionnaires en ligne ne retrouve pas de différence significative entre les femmes enceintes vaccinées (n=202) et non vaccinées (n=104) en terme de complications précoces (saignement vaginal, perte de grossesse, hypertension, diabète gestationnel, et naissance prématurée) ou effets indésirables du vaccin dont les contractions utérines. A noter notamment un taux de positivité au covid 19 entre 2 questionnaires statistiquement plus important chez les patientes non vaccinées

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique sur bases de données (15), conclut que le recours à la vaccination par Covid-19 au cours du troisième trimestre de la grossesse (n=712) n'est pas associé à un risque accru d'issue maternelle défavorable et réduirait le risque d'issue néonatale défavorable en comparaison à des

femmes enceintes non vaccinées (n=1063). **Les résultats de ces études bien que peu robustes méthodologiquement (auto questionnaires, comparaison à des femmes non enceintes, petits effectifs, design rétrospectif...) 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 retrouvés que des données observationnelles. Un suivi prospectif de femmes allaitantes vaccinées par Comirnaty® a été réalisé en Israël (16) : 84 femmes ayant reçu les 2 doses vaccinales ont fourni 504 échantillons de lait, les enfants avaient en moyenne 10,3 mois au moment de la 1^{ère} dose. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté chez les mères et les enfants allaités. Environ 56% des femmes ont présenté un effet indésirable post-vaccinal après la 1^{ère} dose et 62% après la 2^{ème} (douleur locale en majorité). Quatre enfants ont développé une fièvre pendant ce suivi à 7, 12, 15 et 20 jours après la vaccination maternelle sans lien établi avec cette dernière.

Une large cohorte de femmes allaitantes vaccinées par vaccin ARNm plus de 2 jours avant le remplissage d'un questionnaire (n=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 (17). Les principaux résultats sont les suivants :

- Symptômes maternels de type réactogénicité plus fréquents après la seconde dose (< 0.001)
- Seulement 77 femmes (1,7%) ont rapporté un impact négatif sur l'allaitement
- Concernant la production de lait, 90,1 % (n = 3 898) n'ont signalé aucun changement sur la production de lait, 3,9 % (n = 168) ont signalé une augmentation (n = 168) et 6,0 % (n = 258) une diminution de la production de lait.
- Analyses bivariées, retrouvant une association significative entre l'impact négatif sur l'allaitement et la dose de vaccin (1,3 % pour la première dose contre 2,3 % pour la seconde, p = 0,015), mais pas le type de vaccin (1,4 % pour Pfizer contre 2,3 % pour Moderna, p = 0,059). Après ajustement, un impact négatif sur la lactation était plus fréquent après la seconde dose, en présence de symptômes chez l'enfant et en cas d'allaitement mixte
- 303 mères soit 7.1% ont rapporté au moins 1 symptôme chez leur enfant

Une étude de cohorte américaine portant sur des auto-questionnaires délivrés à des femmes allaitantes (n = 180) 7 jours après chaque dose de vaccin à ARNm retrouve des résultats similaires (18) :

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

Ces études reposant sur des données assez subjectives ne permettent aucune conclusion quant à l'impact de la vaccination sur l'allaitement mais ne rapportent aucun élément inquiétant

VI. Conclusion

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

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale. Un risque lié à la vaccination ne peut être conclu, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans 30% des cas. Néanmoins, les données récentes de la littérature sur d'importants effectifs n'orientent pas vers une augmentation du risque de fausse couche. En effet, 2 études se sont particulièrement intéressées à ce risque de FCS et ne retrouvent pas de lien avec la vaccination contre la COVID-19.

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

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature concernant allaitement et vaccin contre la COVID-19. Les effets rapportés sur la lactation sont assez hétérogènes et en faible pourcentage dans une étude peu robuste méthodologiquement. Un lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

En conclusion, les données de la littérature et du suivi de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence, à ce jour, un risque de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte et allaitante. Par ailleurs, il faut souligner que les données actuelles de la littérature internationale mettent en évidence, de manière concordante, que l'infection maternelle au SARS-CoV-2 augmenterait le risque de complications fœtales, maternelles, et néonatales, et que ce risque pourrait être majoré par l'arrivée des variants Alpha et Delta. Il paraît donc important de rappeler les recommandations actuelles de vacciner toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse.

VII. Références bibliographiques

1. Masson E. Épidémiologie des pertes de grossesse [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/942050/epidemiologie-des-pertes-de-grossesse>
2. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 8 sept 2021;0(0):null.
3. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA* [Internet]. 8 sept 2021 [cité 16 sept 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2008;6(4):632 - 7.
5. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 27 nov 2018;2(22):3317 - 59.
6. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 mai 2010;(5):CD001689.
7. 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. 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>
9. 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>
10. 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;
11. Sun H. On Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 8 sept 2021;10.1056/NEJMc2113516#sa1.
12. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. sept 2021;58(3):450 - 6.
13. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine* [Internet]. 7 sept 2021 [cité 17 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21011919>
14. Bleicher I, Kadour-Peero E, Sagi-Dain L, Sagi S. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*. 22 oct 2021;39(44):6535 - 8.
15. Rottenstreich M, Sela H, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. [cité 13 oct 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.16941>

16. 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;
17. 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>
18. Bertrand K, Honerkamp-Smith G, Chambers CD. Maternal and Child Outcomes Reported by Breastfeeding Women Following Messenger RNA COVID-19 Vaccination. *Breastfeed Med*. 1 sept 2021;16(9):697-701.
19. 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.
20. 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.
21. 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;
22. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 1 sept 2020;370:m3320.
23. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature*. 9 mars 2021;591(7849):193-5.
24. 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.
25. 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.
26. University of California, San Francisco. Assessing the Safety of Pregnancy In the CoRonavirus pandEmic: a Nationwide Prospective Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04388605. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388605>
27. Katz L. Clinical and Laboratory Predictors of COVID-19 Progression and Maternal and Perinatal Outcomes in Infected Pregnant and Postpartum Women in Six Reference Centers in the Northeast of Brazil [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04462367. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462367>
28. Koç EME. Comparison of Hematological Parameters and Perinatal Outcomes in COVID-19 Pregnancies and Healthy Pregnancy Cohort [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04515108. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515108>
29. Carlsson Y. COPE - COVID-19 in Pregnancy and Early Childhood - a Study Protocol for a Prospective Multicentre Cohort Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04433364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433364>
30. Universidade Nova de Lisboa. COVID-19 and Pregnancy Outcomes: a Portuguese Collaboration Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04416373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04416373>
31. Hopital Foch. COVID-19 and Pregnancy: Placental and Immunological Impacts [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04726111. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726111>

32. Michael A. Effect of Covid-19 on Outcomes of Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04629001. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629001>
33. University of Sao Paulo General Hospital. Exploratory Study in COVID-19 During Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 nov [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04647994. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647994>
34. Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre. Impact of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Newborns and Young Children [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04432779. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432779>
35. Abdelreheem RA. The Impact of COVID -19 Pandemic Stress on Sex Ratio at Birth and Other Pregnancy Outcomes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 avr [cité 16 mai 2021]. Report No.: NCT04839068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04839068>
36. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*. 7 sept 2021;
37. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 12 juill 2021;
38. Morgan JA, Biggio JRJ, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P, et al. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol*. 13 oct 2021;10.1097/AOG.0000000000004621.
39. 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>
40. 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;
41. 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>
42. 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.
43. 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).
44. Guida M, Terracciano D, Cennamo M, Aiello F, La Civita E, Esposito G, et al. COVID-19 Vaccine mRNA BNT162b2 Elicits Human Antibody Response in Milk of Breastfeeding Women. *Vaccines*. juill 2021;9(7):785.
45. Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, de Groot CJM, Pajkrt D, Korosi A, et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *J Hum Lact*. 27 juin 2021;08903344211027112.
46. Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. août 2021;37(3):492 - 8.
47. Valcarce V, Stafford LS, Neu J, Cacho N, Parker L, Mueller M, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific IgA in the Human Milk of COVID-19 Vaccinated Lactating Health Care Workers. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 20 août 2021;

Annexe 1

Covid-19 et grossesse

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

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

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

Quatre méta-analyses correspondant aux critères d'inclusion (19–22) ont été incluses. Les critères d'inclusion sont assez différents pour chacune de ces méta-analyses. Leurs résultats sont assez discordants avec une hétérogénéité importante (Tableau 11) ; à l'exception de la mort fœtale *in utero* (survenant après la 22^{ème} semaine d'aménorrhée), des décès maternels et du risque d'admission en réanimation chez les femmes enceintes. Ces résultats sont en effet statistiquement significatifs dans les méta-analyses les plus conséquentes.

A noter que les formes sévères (définies par un test PCR positif et développement de symptômes sévères ou critiques) étaient fortement associées au risque de 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) (20).

Toutefois, soulignons plusieurs limites à ces méta-analyses :

- prise en compte des données non ajustées, ce qui peut avoir surestimé les risques (19,20)
- inclusion d'études jugées modérées en terme de qualité méthodologique par les auteurs selon l'échelle de Newcastle Ottawa (21,22)
- inclusion de méta analyses avec comparaison externe (21,22)

La transmission verticale du virus au fœtus est possible mais rare (23–25). Plusieurs études sont en cours pour mieux préciser ces risques pour la mère, le fœtus et l'enfant à naître (26–35).

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>
Allotey et al (22)	1 ^{er} Décembre 2019 au 6 Octobre 2020	47 études portant sur 2607 femmes enceintes	Cohortes incluant des cohortes historiques sans plus d'information	Femmes enceintes avec covid-19 <i>versus</i> celles sans covid-19 Covid-19 confirmé = confirmation en laboratoire de l'infection par le SRAS-CoV-2, indépendamment des signes et symptômes cliniques Covid-19 suspect = diagnostic basé uniquement sur des résultats cliniques ou radiologiques	Newcastle Ottawa	Décès maternels OR 2.85 (1.08–7.52) I² 0%; 8 études Admission soins intensifs OR = 18.58 (7.53 to 45.82.95) I² = 0; 7 études Césarienne OR = 1.12 (0.91 to 1.38) I ² = 57.6%; 21 études	Prématurité OR 1.47 (1.14 to 1.91) I² = 18.60%; 18 études	Décès néonataux OR=2.77 (0.92 to 8.37) I ² = 0%; 8 études Admission en réanimation néonatale OR 4.89 (1.87–12.81) I² = 96.2%; 10 études Score d'Apgar à 5 min anormal 1.38 (0.71–2.70) I ² 0 %; 6 études Détresse fœtale OR=2.37 (0.77 to 7.31) I ² = 0%; 2 études	Mortinaissance OR=2.84 (1.25 to 6.45) I² = 0%; 9 études
Wei S <i>et al.</i> (20)	Jusqu'au 29 janvier 2021	42 études portant sur 438 548 femmes enceintes	6 cohortes prospectives, 21 cohortes	Infection confirmée par le SRAS-CoV-2 chez une femme	Newcastle Ottawa/Non évalué	Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I² = 76%; 5 études	Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I² = 64%; 18 études	Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to	Mort <i>in utero</i> (20^{ème} semaine de grossesse ou plus)

			rétrospectives, 5 cas témoins.	enceinte vs femme enceinte avec tests PCR négatifs, femme enceinte avant la pandémie ou asymptomatique au début de la pandémie.		<p>Pré-éclampsie OR=1.33 (1.03 to 1.73) I² = 31%; 13 études</p> <p>Diabète gestationnel OR = 1.03 (0.76 to 1.39) I² = 54%; 13 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR=.89 (0.52 to 1.53) I² = 55%; 5 études</p> <p>Césarienne OR=1.00 (0.82 to 1.23) I²=78 % ; 22 études</p>	Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I ² = 85% ; 2 études	3.53) I ² = 8%; 3 études Décès néonataux OR=1.10 (0.41 to 2.95) I ² = 0%; 5 études	OR 2.11 (1.14 to 3.90) I² = 24%; 6 études
Chmielewska B <i>et al.</i> (21)	1 ^{er} Janvier 2020 au 8 janvier 2021	31 études, portant sur 402 678 femmes enceintes	Etudes de cohortes et cas témoins	Femmes enceintes en période pandémique VS femmes enceintes en période pré-pandémique (cohortes historiques)	Newcastle Ottawa /Test d' Egger et évaluation visuelle des funnels plot. Pas de biais de publication détecté	<p>Décès maternels OR 1.37 (1.22-1.53) I² 0%; 2 études</p> <p>Diabète gestationnel OR 1.01 (0.86-1.19) I² =45%, 6 études</p> <p>Hypertension OR 1.16 (0.75-1.79) I²=81 % ; 6 études</p> <p>Prise en charge chirurgicale de la grossesse extra utérine OR 5.81 (2.16-15.6) I² 26% ; 3 études</p> <p>Césarienne OR 1.03 (0.99-1.07) I²=46% ; 7 études</p> <p>Hémorragie du post partum OR 1.02 (0.87-1.19) I²=0%; 2études</p>	<p>Prématurité (< 37semaines) OR= 0.94 (0.87-1.02) I²=75 % ; 15 études</p> <p>Prématurité (< 34 semaines) OR= 0.76 (0.42-1.36) I² = 85 % ; 4 études</p> <p>Prématurité (< 32 semaines) OR=0.95 (0.64-1.39) I²=90 % ; 6 études</p> <p>Prématurité (< 28 semaines) OR 0.84 (0.46-1.53) I²=57 % ; 3 études</p> <p>Poids de naissance < 2500g OR 0.99 (0.90-1.08) I²=0%; 3 études</p>	<p>Décès néonataux OR 1.01 (0.38-2.67) I² 85%; 3 études</p> <p>Score d'Apgar à 5 min < 7 OR 1.15 (0.62-2.15) I² 44 %; 4 études</p> <p>Admission en réanimation néonatale OR 0.90 (0.80-1.01) I² = 0%; 7 études</p>	Mort in utero OR 1.28 (1.07-1.54), I²=63% ; 12 études

Melo et al. (19)	Jusqu'au 4 mai 2020	3 études	Cas témoins	Femmes enceintes présentant une infection positive vs femmes enceintes négatives au COVID-19	Newcastle Ottawa/Non évalué		Prématurité OR 2.25 ((0.96, 5.31), I ² = 0% ; 3 études Poids de naissance MD = -124.16 (- 260.54, 12.22; p = 0.07) I ² = 0%, 3 études		
------------------	---------------------	----------	-------------	--	-----------------------------	--	---	--	--

Annexe 2

Bénéfices de la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement

Bien que ne reposant que sur un faible nombre de patientes évaluées, les premières données avec ces vaccins indiquent que la réponse vaccinale chez la femme enceinte est équivalente à celle des femmes non enceintes qui ont eu la COVID. Une récente étude observationnelle comparative (10 861 femmes enceintes vaccinées matchées sur plusieurs critères dont l'âge et le trimestre de grossesse à 10 861 femmes enceintes non vaccinées) réalisée en Israël (36) suggère que l'efficacité des vaccins à ARNm est similaire chez les femmes enceintes et dans la population générale. L'efficacité contre l'infection documentée était de 96% et de 97 % contre l'infection symptomatique 7-56 jours après la deuxième dose de vaccin. Ces résultats sont en adéquation avec une étude préalable portant sur un plus petit effectif de femmes enceintes ayant reçu une seule dose (37). Cette cohorte rétrospective sur registre israélien portant sur des femmes enceintes vaccinées avec une 1^{ère} dose entre 19/12/2020 et 28/02/2021 matchées avec des femmes non vaccinées rapportait un risque moindre de COVID chez les femmes vaccinées mais avec une différence de risque absolue faible.

D'autres études plus récentes retrouvent des résultats similaires. Notamment, une étude de cohorte rétrospective (38) montre une association entre la vaccination contre le SRAS-CoV-2 et une probabilité plus faible d'apparition de COVID-19 sévères et de COVID-19 toute gravité confondue chez les patientes enceintes pendant la quatrième vague de SRAS-CoV-2 (prédominance du variant Delta), par rapport à des patientes enceintes non vaccinées. Cette étude a également mis en évidence un faible taux de vaccination chez les patientes enceintes (13,2 %). Une transmission des anticorps neutralisant maternels au nouveau-né *via* le placenta a été observée sans que l'on puisse conclure à une protection (39–42). 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 (43). D'autres études sont en faveur de transfert d'anticorps dans le lait maternel après le vaccin, il s'agit d'études de petits effectifs avec le plus souvent des délais de suivi assez court, sans conclure quant à la protection éventuelle conférée (44–47).