

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 31 mars 2023

Par **Camille RODDE**

Née le 17 octobre 1998 à Brive-la-Gaillarde (19)

**Grossesse et SARS-CoV-2 :**  
**L'impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et**  
**chez le fœtus**  
**La vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte**

Thèse dirigée par Sylvie ROGEZ et Anne COUBRET

Examineurs :

Mme Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités

Mme Anne COUBRET, Docteur en pharmacie attachée au CRPV

Mme Sylvie DELEBASSEE, Maître de conférences des Universités

Mme Sophie SERIN, Docteur en pharmacie diplômée d'Etat

Présidente

Co-directrice

Juge

Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 31 mars 2023

Par Camille RODDE

Née le 17 octobre 1998 à Brive-la-Gaillarde (19)

**Grossesse et SARS-CoV-2 :**  
**L'impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et**  
**chez le fœtus**  
**La vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte**

Thèse dirigée par **Sylvie ROGEZ** et **Anne COUBRET**

Examineurs :

Mme Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités

Mme Anne COUBRET, Docteur en pharmacie attachée au CRPV

Mme Sylvie DELEBASSEE, Maître de conférences des Universités

Mme Sophie SERIN, Docteur en pharmacie diplômée d'Etat

Présidente

Co-directrice

Juge

Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

Camille RODDE | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie
<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

Je tiens ici à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce travail, mais également toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mes études.

Je remercie tout d'abord les membres de mon jury,

A ma directrice de thèse, Mme Sylvie ROGEZ, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans l'aboutissement de ce travail. Merci pour votre aide et vos conseils ainsi que tout le temps que vous avez accordé à ce travail.

A ma co-directrice de thèse, Mme Anne COUBRET, l'idée de ce sujet de thèse est le vôtre et je vous en remercie. Merci de m'avoir encadrée tout au long de ce travail, et de m'avoir accordé autant de votre temps. Vos conseils ont été précieux et votre bienveillance rassurante.

A ma juge, Mme Sylvie DELEBASSEE, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury et merci pour votre disponibilité.

A ma juge et maître de stage Mme Sophie SERIN. Tu représentes bien plus que ces deux titres pour moi. Merci pour ta gentillesse et ta confiance. J'ai conscience de l'immense chance que j'ai eu de pouvoir apprendre et évoluer au sein de ta pharmacie. Merci pour tous les moments passés à tes côtés et merci de m'avoir accompagnée jusqu'au bout de mes études, avec ce regard bienveillant. Je n'aurais pas de mot assez fort pour t'exprimer ma gratitude.

Je remercie tendrement ma famille,

A mon père, je sais à quel point tu étais fier quand j'ai commencé ces études et combien tu croyais en moi. Si j'en suis arrivée là, c'est en partie grâce à toi. Tu n'es plus là pour que je te serre dans mes bras, mais je sais que tu veilles sur moi.

A ma mère, merci de m'avoir accompagnée tout au long de mes études. Tu as toujours cru en moi, avec tout l'amour que l'on peut recevoir d'une mère. Merci d'avoir accordé du temps à ce travail et de m'avoir permis de m'y consacrer pleinement. Merci d'être là au quotidien.

A ma grande sœur, Marine, qui a toujours veillé sur moi, et à mon beau-frère, Pierre ; merci pour tous les moments passés avec vous qui m'ont permis de m'évader du stress de mes études. Merci pour votre bienveillance et votre soutien.

A ma famille et plus particulièrement à Daniel, Sonia et Elisa ; merci de m'avoir accompagné tout au long de ces études.

Merci à toi, Hugo, depuis notre rencontre en 2<sup>ème</sup> année nous avons grandi ensemble. Merci d'avoir été un soutien sans faille et d'avoir toujours cru en moi. Merci de me faire rire au quotidien et d'être mon partenaire de vie. J'ai hâte que nos projets se réalisent.

Je remercie mes amies,

Merci à mes meilleures amies, Clara, Elise, Mathilde et Solène ; quel chemin nous avons parcouru ensemble ! Quel bonheur de vous avoir dans mon quotidien. Merci pour votre soutien, pour tous ces moments passés à vos côtés. Merci d'être qui vous êtes, des Dancing Queens.

A toi Louise, ma colocataire, merci pour tous ces moments de vie avec toi, j'en garde le sourire aux lèvres et la tête remplie de bons souvenirs. Notre coin BU était super mais malheureusement pas autant que notre canapé ! Et merci à toi Léa, merci pour ce trio formé en P2 qui a été plus qu'un soutien durant ces années d'études.

A mes amies de fac que je n'oublierai jamais, Agathe, Amélie, Aurélia, Lou-Anne, Lucie, Mélanie, et bien sûr Louise et Léa, merci pour ces soirées crêpes, ces (trop) nombreuses raclettes et tous les moments de rire avec vous. Vous avez été le meilleur moyen de décompression durant ces années.

Et enfin merci à mes incroyables collègues,

Merci à toi, Marie, merci d'avoir toujours répondu présente et merci pour tout ce que tu m'as transmis. Tu es une personne formidable avec un grand cœur, une amie. Je suis si heureuse de t'avoir rencontrée.

Et merci à vous, Isoline, Maëva, Muriel, Nicolas, je n'aurais pas pu rêver mieux pour ce stage, merci pour votre bienveillance, pour tout ce que vous m'avez appris et pour tous ces fous rires. Je partirai le cœur lourd, mais vous, vous aurez le ventre allégé. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2 soit l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anti-BTK	Inhibiteur de la tyrosine kinase de Burton
Anti-IL1	Inhibiteur de l'interleukine 1
Anti-JAK	Inhibiteur des janus kinases
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance
CDC	Centers for Disease Control and prevention
COVID-19	COronaVirus Disease 2019 soit la maladie à coronavirus 2019
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CRS	Cytokine release storm soit tempête cytokinique
DARPs	Designed ankyrin repeat proteins
EMA	Agence européenne des médicaments
FCS	Fausse-couche spontanée
GEU	Grossesse extra-utérine
GM-CSF	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HELLP syndrome	Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet count soit hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et numération plaquettaire faible
IL-6	Interleukine 6
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome soit le syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
MIU	Mort in-utero
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction soit réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse
SA	Semaine d'aménorrhée
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome soit le syndrome respiratoire aigu sévère
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SMFM	Society for Maternal and Fetal Medicine
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TDM	Tomodensitométrie
TMPRSS2	Protéase transmembranaire à sérine 2
TROD	Test d'Orientation Diagnostique
USI	Unité de Soins Intensifs

## Table des matières

---

Introduction .....	16
I. Coronavirus.....	17
I.1. Les <i>Coronaviridae</i> .....	17
I.1.1. Taxonomie .....	17
I.1.2. SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 .....	18
I.2. Le Coronavirus 19.....	19
I.2.1. Structure.....	19
I.2.2. Variants.....	20
I.2.3. Origine.....	21
I.2.4. Transmission .....	22
I.2.5. Mécanisme de l'infection .....	23
I.2.6. Symptômes .....	24
I.2.7. Facteurs de risque et gravité de l'infection.....	25
I.2.8. Diagnostic .....	26
I.2.9. Prévention .....	27
I.2.10. Traitement, actualités février 2023.....	28
II. Grossesse et COVID-19.....	33
II.1. Changements physiologiques durant la grossesse .....	33
II.2. Impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte .....	34
II.2.1. Transmission.....	34
II.2.2. Symptômes généraux.....	36
II.2.3. Complications.....	36
II.2.3.1. Susceptibilité accrue à une infection à SARS-CoV-2.....	36
II.2.3.2. Risque pour une femme enceinte.....	37
II.2.3.3. Risque pour le fœtus.....	38
II.2.4. Etude des placentas .....	40
II.2.5. L'ACE2.....	41
II.2.6. Traitement chez la femme enceinte et, le cas échéant, chez le nouveau-né.....	43
III. Vaccination anti-COVID-19 chez la femme enceinte .....	46
III.1. Point sur l'immunité.....	46
III.2. Les différents vaccins.....	47
III.3. La vaccination chez la femme enceinte.....	49
III.4. Retour sur les recommandations de vaccination chez la femme enceinte au cours de la pandémie .....	50
III.5. Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes – CRPV de Lyon – CRPV de Toulouse .....	52
III.5.1. Résultats « Cas grossesse » .....	53
III.5.1.1. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse.....	54
III.5.1.2. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né .....	55
III.5.1.3. Effets indésirables chez la mère.....	56
III.5.2. Résultats « Cas allaitement » .....	60
III.5.2.1. Effets chez l'enfant allaité.....	60
III.5.2.2. Effets indésirables sur la lactation .....	61
III.5.2.3. Effets indésirables chez la mère allaitante .....	61
III.5.3. Données de la littérature.....	62

III.5.3.1. Vaccins anti-COVID-19 et grossesse .....	62
III.5.3.1.1. Reprotoxicité (données expérimentales).....	62
III.5.3.1.2. Fausses couches spontanées .....	62
III.5.3.1.3. Effets indésirables chez la mère et l'enfant.....	62
III.5.3.2. Vaccins anti-COVID-19 et allaitement .....	63
III.5.4. Conclusion de l'enquête .....	64
Conclusion .....	65
Références bibliographiques .....	66
Annexes .....	76
Serment De Galien.....	89

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Image au microscope électronique à balayage de la couronne de protéines de surface S qui permettent au SARS-CoV-2 de se fixer aux cellules hôtes .....	17
Figure 2 : Frise chronologique des infections à Coronavirus les plus importantes (4).....	18
Figure 3 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 .....	19
Figure 4 : Classement des variants au 10/08/2022 puis au 15/02/23 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash .....	21
Figure 5 : Chronologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de sa contagiosité .....	23
Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude.....	23
Figure 7 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude.....	32
Figure 8 : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et COVID-19 .....	42
Figure 9 : Risques d'une infection par le SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et facteurs influençant le taux d'ACE2 .....	43
Figure 10 : Traitements pour les femmes enceintes atteintes de COVID-19.....	44
Figure 11 : Vaccins contre la COVID-19 disponibles en France .....	47
Figure 12 : Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral contre la COVID-19.....	48
Figure 13 : Les dates-clés des recommandations de vaccination chez la femme enceinte au cours de la pandémie .....	50
Figure 14 : Effets indésirables cumulatifs chez l'enfant allaité tous vaccins confondus.....	61
Figure 15 : Effets indésirables cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus ...	61

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Données générales des cas « grossesse ».....	53
Tableau 2 : Nombre de cas « grossesse » par vaccin .....	54
Tableau 3 : Effets indésirables chez la mère après vaccination par Comirnaty® .....	56
Tableau 4 : Effets indésirables chez la mère après vaccination par Spikevax® .....	57
Tableau 5 : Données générales des cas « allaitement ».....	60

## Introduction

---

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère ou Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) a été pour la première fois identifié en décembre 2019 à Wuhan, dans la province chinoise de Hubei. Ce coronavirus, responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) tire son nom du syndrome respiratoire aigu sévère qu'il induit. Cette maladie s'est très rapidement propagée à travers le monde entier et a ainsi été qualifiée de pandémie en mars 2020 par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Au niveau mondial, ce sont plus de 667 millions de cas ayant entraîné plus de 6 millions de décès (1).

Après avoir étudié l'histoire et le processus d'une infection à SARS-CoV-2, ce travail s'intéressera plus particulièrement à l'impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte. Quelles sont les risques pour la mère et le fœtus ? Au travers des cas cliniques documentés et des études menées, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant la transmission de ce virus entre la mère et son enfant, les facteurs de risque aggravant et les conséquences d'une infection à SARS-CoV-2 lors d'une grossesse. Face à cela, nous étudierons la balance bénéfique/risque d'une vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte, notamment grâce à l'enquête de pharmacovigilance qui a été menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Lyon et de Toulouse. En France, malgré les recommandations, le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin contre la COVID-19 s'élève à 25,4% au mois de mars 2022 (2).

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les connaissances actuelles d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et de comparer le surrisque de cette infection avec le bénéfice/risque d'une vaccination contre la COVID-19.

# I. Coronavirus

## I.1. Les *Coronaviridae*

### I.1.1. Taxonomie

Les coronavirus sont des virus appartenant à l'ordre des Nidovirales et plus particulièrement à la famille des *Coronaviridae*. La famille des *Coronaviridae* est composée de 2 sous-familles, 5 genres, 26 sous-genres et 46 espèces. Comme ce travail porte sur le SARS-CoV-2, nous allons ici nous intéresser à la sous-famille des Orthocoronavirinae qui englobe quatre genres de virus, se différenciant par leurs symptomatologies mais aussi par leurs cibles (3,4) :

- Les Alphacoronavirus infectent uniquement des mammifères : des chiroptères, des porcs (gastro-entérite transmissible porcine (TGEV), diarrhée épidémique porcine (PEDV)) mais aussi l'Homme, pouvant provoquer des rhinopharyngites (HCoV-229E et HCoV-NL63).
- Les Betacoronavirus infectent généralement les chiroptères et sont également responsables chez l'Homme de syndromes respiratoires parfois bénins (HCoV-OC43), d'autres fois sévères, au Moyen-Orient (MERS-CoV) ou à point de départ asiatique (SARS-CoV, SARS-CoV-2),
- Les Gammacoronavirus principalement aviaires, n'infectent pas les humains.
- Les Deltacoronavirus principalement aviaires, n'infectent pas non plus les humains.

Une revue de la base de données PubMed a été réalisée, décrivant la taxonomie, la classification, la virologie, la recombinaison génétique, l'adaptation à l'hôte et les principaux symptômes liés à chaque type de virus (4). Les annexes 1.1 et 1.2 résument cette taxonomie ainsi que les principales caractéristiques des coronavirus humains. C'est le groupe d'étude des *Coronaviridae* (CSG) du comité international de taxonomie des virus (ICTV) qui a effectué cette classification et a donné son nom au SARS-CoV-2 qui avant été nommé provisoirement 2019-nCoV (5).

D'étymologie latine, « corona » signifie couronne, faisant référence à la disposition de certaines protéines à la surface du virus, qui, sous microscope électronique, ressemble à une forme de couronne à la surface de ces virus (3,6). C'est une famille de virus à ARN simple brin positif d'une taille allant de 120 à 160 nm, et qui sont entourés d'une enveloppe (3).

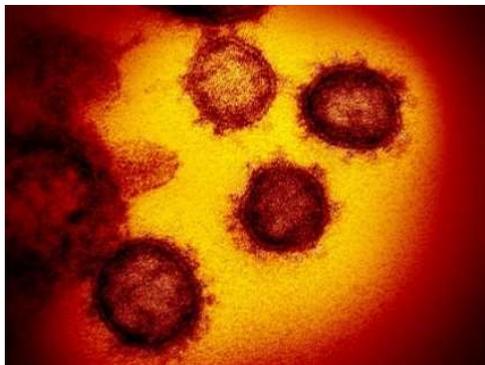


Figure 1 : Image au microscope électronique à balayage de la couronne de protéines de surface S qui permettent au SARS-CoV-2 de se fixer aux cellules hôtes

Source : Laboratoire de l'Institut national des maladies infectieuses américain (NIAID)

### I.1.2. SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2

Ces coronavirus sont des virus enveloppés portant un génome à ARN simple brin positif, non segmenté allant de 26 à 32 kilobases. Leur ARN recombinant et leur grand génome leur confèrent une capacité d'adaptation à de nouveaux hôtes (4). Les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'homme, on parle alors de zoonose (6).

Le SARS-CoV-2 est responsable de la pandémie mondiale que nous vivons mais le SARS-CoV et le MERS-CoV ont quant à eux été responsables de maladies respiratoires graves. Le SARS-CoV a disparu en quelques mois après sa découverte mais le MERS-CoV, lui, est toujours en circulation. En contrepartie les quatre autres souches de CoV (229-E OC43, NL63 et HKU1) circulent constamment dans le monde entier mais ne provoquent usuellement que des infections bénignes des voies respiratoires supérieures (4).

C'est donc actuellement la 3<sup>ème</sup> épidémie mortelle due à un coronavirus, survenue au 21<sup>ème</sup> siècle, et le SARS-CoV-2 est le 7<sup>ème</sup> coronavirus pathogène pour l'Homme (6).



Figure 2 : Frise chronologique des infections à Coronavirus les plus importantes (4)

Le nom SARS-CoV provient de l'anglais Severe Acute Respiratory Syndrome soit Syndrome Respiratoire Aigu Sévère en français qui est la principale pathologie provoquée par ce coronavirus. C'est le premier coronavirus ayant entraîné une maladie grave chez l'Homme. Cette grave pneumopathie est apparue en novembre 2002 dans la province de Guangdong en Chine du Sud-Est, avant de rapidement devenir une épidémie. Entre novembre 2002 et juillet 2003, on note plus de 8 000 cas signalés, touchant en tout 27 pays et faisant 774 décès, soit un taux de mortalité d'environ 10%. Heureusement, aucun cas n'a été recensé depuis 2003. Le réservoir de ce virus semble être la chauve-souris et l'homme se serait contaminé *via* la consommation de viande de civette masquée (hôte intermédiaire) contaminée. Les modes de contamination interhumaine semblaient être les mêmes que pour le SARS-CoV-2 mais le SARS-CoV n'était lui que modérément transmissible sachant qu'une fraction de patients semblait incapable de le transmettre, mais qu'en revanche on observait des « super contaminateurs » qui eux était capable de contaminer de nombreuses personnes. Après un temps d'incubation de 2 à 10 jours on observait un prodrome pseudo-grippal impliquant fièvre, frissons, fatigue avant qu'une toux sèche et un essoufflement ne se déclarent. L'infection pouvait aussi se manifester sous forme de vomissements ou de nausées. Un mauvais pronostic était associé à un âge avancé et au sexe masculin. Aucun traitement spécifique tel que des antiviraux ne s'est avéré utile, restreignant alors le traitement à un traitement symptomatique et de soutien (4,6).

Le MERS-CoV, ainsi appelé pour Middle East Respiratory Syndrome – coronavirus, soit en français coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient, provoque lui aussi une maladie respiratoire grave dont les victimes sont majoritairement au Moyen-Orient. Le premier cas a été découvert en 2012 en Arabie Saoudite. La transmission de ce virus se fait par contact direct avec des dromadaires ou chameaux, par exemple *via* la consommation de lait de

chamelle non pasteurisé ou de viande de chameau pas assez cuite, ou encore *via* l'urine de dromadaire. La transmission inter-humaine, elle, n'est pas encore entièrement comprise mais semble se produire *via* des gouttelettes respiratoires ou par contact direct. Les facteurs de risque de faire une infection sévère sont : un diabète sucré, une maladie cardiaque, le tabagisme, une maladie pulmonaire obstructive chronique. Parmi les symptômes on retrouve, après une période d'incubation d'environ 5 jours, fièvre, toux, essoufflement, diarrhée. Concernant les traitements, les mêmes constatations ont été faites que pour le SARS. La transmission de ce virus se poursuit encore aujourd'hui mais à faible ampleur puisque ce virus semble être faiblement transmissible. A ce jour on note 26 pays touchés, 1589 cas recensés et 567 décès, soit un taux de mortalité d'environ 30% (4,6).

Le SARS-CoV et le MERS-CoV ont tous deux la chauve-souris comme réservoir, le virus n'étant par ailleurs pas pathogène pour cet animal. Mais un hôte intermédiaire est nécessaire à la transmission de ces virus à l'homme : la civette palmiste masquée pour le SARS-CoV, vendue sur les marchés et consommée en Chine, et le dromadaire pour le MERS-CoV. Des mutations génétiques favorisent sûrement ces passages inter-espèces, permettant au virus d'être reconnu par des récepteurs présents à la surface des cellules humaines (6).

## I.2. Le Coronavirus 19

### I.2.1. Structure

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé avec un génome d'environ 30 kilobases contenant 15 gènes. Ce génome a une homologie de 79% avec le SARS-CoV et de 52% avec le MERS-CoV. Le RaTG13-CoV, un coronavirus infectant les chauves-souris, est phylogénétiquement le plus proche du SARS-CoV-2, avec 96% d'homologie (6).

Ce virus est composé de plusieurs protéines de structure (6,7) :

- Des protéines de surface (protéine Spike ou S)
- Des protéines de membrane (M)
- Des protéines d'enveloppe (E)
- Des protéines de nucléocapside (N)

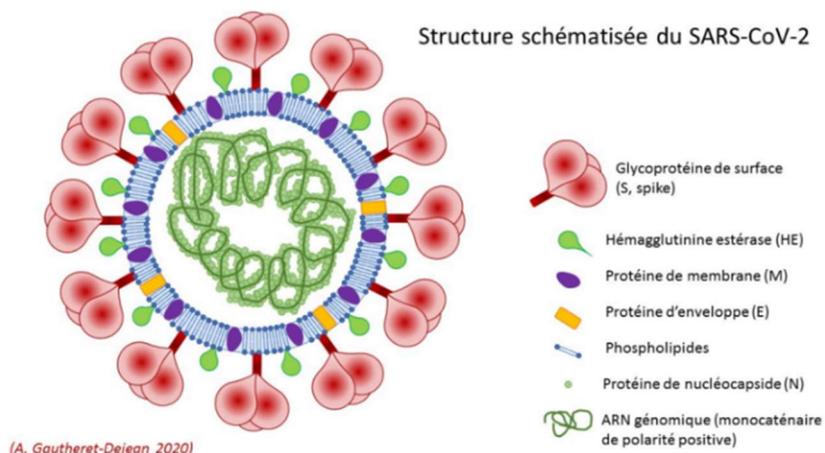


Figure 3 : Structure schématisée du SARS-CoV-2

Source : A. Gautheret-Dejean 2020, rapport de l'HAS sur l'immunité au cours de l'infection par le SARS-CoV-2

## I.2.2. Variants

De nombreuses mutations sont survenues permettant au SARS-CoV-2 une meilleure capacité de survie et d'adaptation à son environnement. A ce jour, les principaux virus mutants sont les suivants (6,8) :

- Variant Alpha ou 20I : variant britannique, introduit en France fin 2020 et devenu majoritaire en mars 2021, plus contagieux que l'originel
- Variant Delta ou 21A/I/J : variant indien, apparu en mai 2021 puis devenu majoritaire en France en juillet 2021, plus contagieux que le variant alpha
- Variant Bêta ou 20H : sud-africain, apparu en France au premier semestre 2021, serait moins sensible à l'immunité acquise par vaccination ou infection antérieure
- Variant Gamma ou 20J : brésilien, apparu au premier semestre 2021 en France, serait moins sensible à l'immunité acquise par vaccination ou infection antérieure
- Variant XD ou Deltacron : virus hybride des deux variants delta et omicron, probablement formé chez une personne co-infectée par ces deux variants.
- Variant Omicron (et ses sous-lignages BA.1 à BA.5) : apparu quasi-simultanément dans plusieurs régions du monde en novembre 2021, plus transmissible que les variants précédents ; c'est le variant prédominant à ce jour (8) :
  - o Sous-lignage BA.5 : majoritaire, le plus détecté à l'heure actuelle à l'échelle mondiale
    - BQ.1 : le plus détecté, sa détection continue d'augmenter en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud mais diminue en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe.
      - BQ.1.1 : majoritaire, il se caractérise par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques.
  - o Sous-lignage BA.4 : a quasiment disparu au niveau mondial
  - o Sous-lignage BA.3 : ne circule pas en France à l'heure actuelle
  - o Sous-lignage BA.2 : est en augmentation
    - BA.2.75 en particulier
      - CH1.1 : sa circulation est en augmentation mais pas d'augmentation du risque d'hospitalisation par rapport au sous-lignage BQ.1.
  - o Sous-lignage BA.1 : ne circule pas en France à l'heure actuelle
  - o Recombinant XBB : issu des sous lignages d'Omicron BJ.1 (sous-lignage de BA.2.10) et BM.1.1.1 (sous-lignage de BA.2.75). Il se caractérise aussi par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques.
    - XBB1.5 : augmentation rapide aux Etats-Unis fin décembre 2022 / début janvier 2023 mais cela n'a pas été associé à une vague épidémique préoccupante. Actuellement, il augmente rapidement en Europe.

L'enquête Flash de Santé Publique France du 23/01/2023 montre qu'au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est majoritaire à l'échelle nationale et internationale mais tend à diminuer depuis janvier 2023 de par l'augmentation du recombinant XBB et, dans une moindre mesure, des sous lignages de BA.2. L'enquête Flash du 23/01/2023 a montré les résultats suivants : 74% BA.5 (dont 51% de BQ1.1), 14% XBB (dont 11% de XBB.1.5), 11% BA.2 (dont 4% CH.1.1) (8).

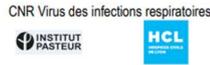


Tableau 1 : Classement des variants au 10/08/2022 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
Delta 21A/IJ (B.1.617.2/AY.)* Non détecté depuis Flash S22-2022 (30/05/2022)	Alpha 20I (B.1.1.7/Q.)* Non détecté depuis Flash S47 (22/11/2021)		recombinant AY.4/BA.1 (XD) Non détecté depuis Flash S20-2022 (16/05/2022)
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529/BA.)* 100% des séquences (Flash S30-2022)	Beta 20H (B.1.351)* Non détecté depuis Flash #20 (17/08/2021)		
	Gamma 20J (P.1)* Non détecté depuis Flash #24 (14/09/2021)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 10/08/2022. Les données indiquées concernent la France métropolitaine. \* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S30-2022 réalisée le 25/07/2022 ; données sur 1 007 séquences interprétables.

Tableau 1 : Classement des variants au 15/02/2023 et détection en France entière (métropole et DROM) au cours des enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529/BA.)* 100% des séquences (Flash S04-2023)	Alpha 20I (B.1.1.7/Q.)* Non détecté depuis Flash S47 (22/11/2021)		
	Beta 20H (B.1.351)* Non détecté depuis Flash #24 (07/09/2021)*		
	Gamma 20J (P.1)* Non détecté depuis Flash #25 (21/09/2021)		
	Delta 21A/IJ (B.1.617.2/AY.)* Non détecté depuis Flash S36-2022 (05/09/2022)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 15/02/2023. \* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S04-2023 réalisée le 23/01/2023 ; données sur 731 séquences interprétables. † une séquence du variant Beta a été détectée au cours de Flash S32-2022 et correspond à une infection prolongée chez un patient immunodéprimé

Figure 4 : Classement des variants au 10/08/2022 puis au 15/02/23 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Source : Santé Publique France, enquêtes Flash S30-2022 réalisée le 25/07/2022 et S04-2023 réalisée le 23/01/23

### I.2.3. Origine

Communément appelé COVID-19, faisant référence à l'anglais « COronaVirus Disease », cette maladie a émergé en Chine en 2019 dans la ville de Wuhan puis s'est propagée progressivement aux provinces chinoises alentour avant de contaminer tous les continents, faisant d'elle une pandémie (4,9).

Ce virus a pour la première fois été identifié chez une personne travaillant au sein du marché aux animaux de Wuhan (province du Hubei, Chine) en décembre 2019. Cet homme faisant du commerce d'animaux sauvages et de poissons locaux, il est alors suspecté une possible transmission de l'animal à l'homme, suivie d'une transmission ultérieure d'homme à homme par des gouttelettes respiratoires ou par contact direct (4,6).

Plusieurs origines à cette infection sont envisagées. On soupçonne la chauve-souris d'être l'hôte naturel du SARS-CoV-2 (4), mais aucune transmission virale directe n'a pu être décrite entre la chauve-souris et l'homme (6).

Différentes hypothèses sont alors avancées (6) :

- 1<sup>ère</sup> hypothèse : un hôte intermédiaire qui aurait permis ce passage de la chauve-souris à l'Homme. Même si le candidat suspecté au début de la pandémie était le pangolin, le virus dont il est porteur présente des différences significatives au niveau de certaines séquences génétiques clés pour le virus. A ce jour, les scientifiques n'ont pas encore trouvé une espèce intermédiaire probable.
- 2<sup>ème</sup> hypothèse : le virus aurait pu circuler depuis plusieurs années chez l'homme puis une mutation récente l'aurait rendu plus virulent et pathogène.

- 3<sup>ème</sup> hypothèse : l'échappement du virus d'un laboratoire de recherche chinois. Des enquêtes ont été menées mais aucune preuve solide de fuite accidentelle ou intentionnelle n'a pu être soulevée.

Il est à noter une possibilité que des cas antérieurs, dont le véritable premier cas, aient pu passer inaperçu, étant à l'origine d'affections bénignes, non alarmantes et similaires à de simples rhumes.

#### I.2.4. Transmission

Le virus a un fort pouvoir de transmission, on observe une forte contagion d'homme à homme par voie respiratoire (9).

Même les personnes ayant des infections légères ou étant asymptomatiques peuvent transmettre l'infection. Cependant, la contagiosité du SARS-CoV-2 est plus élevée dans les cas graves puisque la charge virale y est plus élevée (10).

On note deux principales voies de transmission pour ce virus (6,10) :

- *Via* des gouttelettes respiratoires excrétées au cours d'une toux, d'éternuements, pendant des conversations. La distance de propagation des gouttelettes est généralement inférieure à 1 mètre.
- Par contact étroit : par des gouttelettes ayant contaminé la surface des objets, par des excréments (urine et fèces) de patients ayant contaminé l'environnement. Les mains allant de la surface des objets souillés jusqu'au visage (cavité nasale, buccale) peuvent alors entraîner un contact étroit. La durée de persistance de l'infectiosité du virus varie selon la nature de la surface, des conditions de température, d'humidité et de luminosité (11). Van Doremalen *et al.* (12) ont mené une étude cinétique qui a montré une persistance plus importante du virus à des températures basses et à des humidités relatives (HR) extrêmes (<40% et >85%), la demi-vie médiane estimée du virus est supérieure à 24h à 10°C et à 40% HR contre environ 1,5h à 27°C et 65% HR. L'impact de la lumière du soleil (rayonnement UV) est également importante. Shuit *et al.* (13) ont étudié l'effet de différents rayonnements UV sur un virus infectieux aérosolisé à partir d'un substitut salivaire et ont observé une diminution du virus de 90% au bout de 8 min pour un rayonnement UV similaire à celui de la lumière naturelle du soleil en été, au bout de 20 min pour un rayonnement UV d'un début d'automne ou d'une fin d'hiver et enfin au bout de 286 min en l'absence de lumière.

Le virus n'est par ailleurs que rarement présent dans les urines, les selles, le sang, le sperme ou encore les sécrétions vaginales. Sa présence dans ces compartiments serait essentiellement observée chez les patients ayant développé une forme grave (6).

Selon l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), la période d'incubation serait en moyenne de 5 à 8 jours avec un risque de transmission maximal de 2 à 3 jours avant l'apparition des premiers symptômes. Ce niveau de contagiosité diminuerait ensuite progressivement pour devenir faible à J7 et exceptionnel après le 14<sup>ème</sup> jour. Ces durées sont bien entendu des moyennes et il faut retenir que plus les symptômes sont sévères et persistants, plus la possibilité de transmission dure (6).

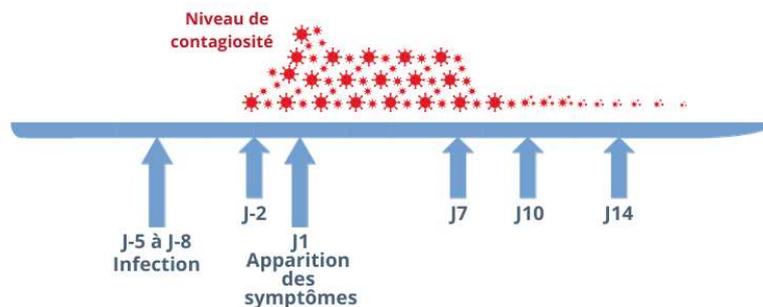


Figure 5 : Chronologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de sa contagiosité  
Source : INSERM

### I.2.5. Mécanisme de l'infection

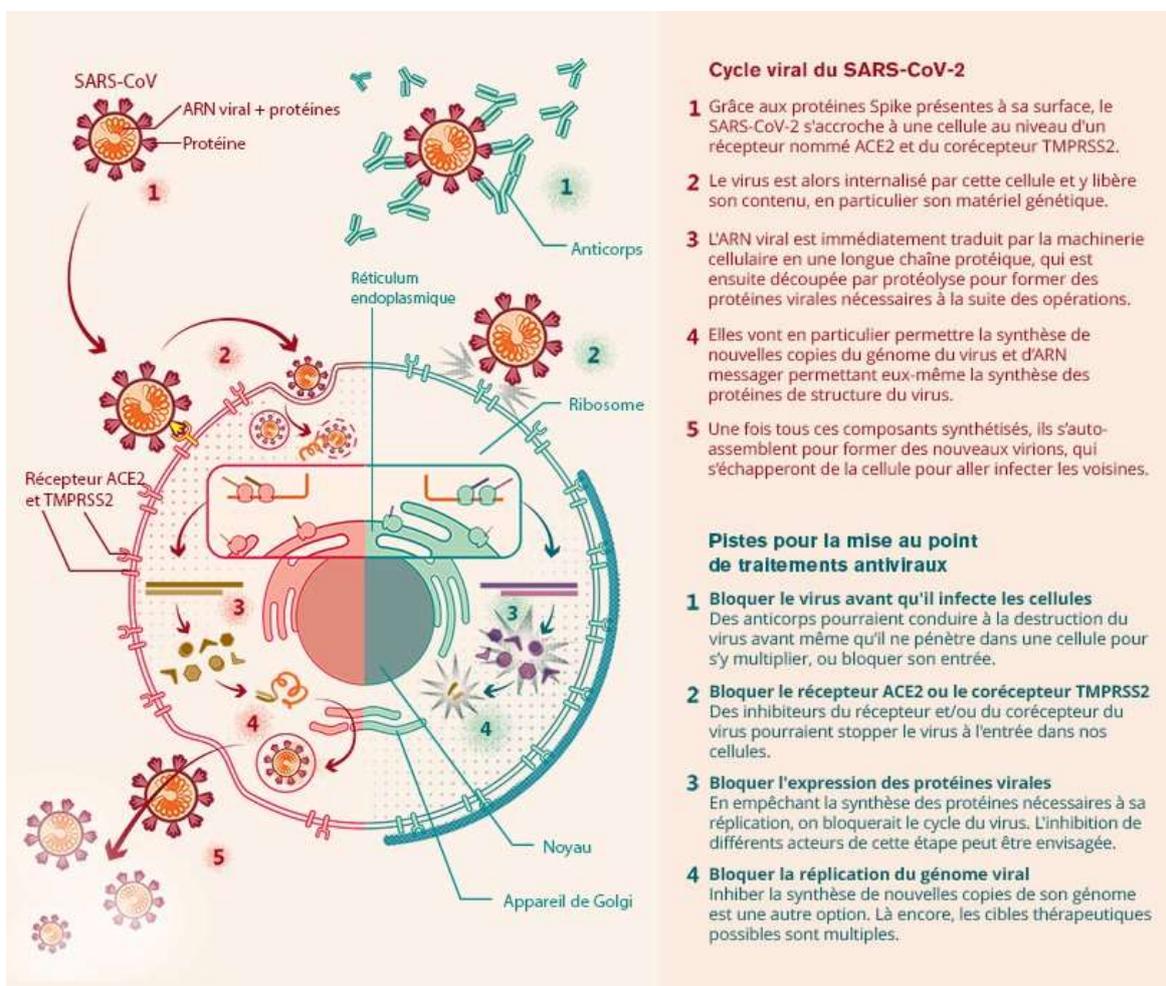


Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude  
Source : Inserm / Camille Henry

Les différentes étapes de l'infection (en rouge) (6) :

- Le virus pénètre dans l'organisme par les voies aériennes, par le nez ou la bouche

- La région RBD (domaine de liaison au récepteur) de la protéine Spike (protéine de surface du virus) se fixe sur le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires, mais aussi au co-récepteur de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2).
- Internalisation du virus dans la cellule et libération de son contenu, dont son matériel génétique, dans la cellule.
- L'ARN du virus est traduit en une longue chaîne protéique qui sera alors découpée par protéolyse pour former des protéines virales.
- Ces dernières permettent de synthétiser de nouvelles copies du génome et d'ARN messagers qui eux-mêmes permettent la synthèse des protéines de structure du virus.
- Tous ces composants synthétisés vont s'auto-assembler pour former de nouveaux virions qui s'échapperont de la cellule pour infecter les cellules voisines.

La protéine spike du SARS-CoV-2 aurait une affinité 10 à 20 fois plus élevée pour l'ACE2 que celle du SARS-CoV (14).

Nous étudierons plus loin les différentes cibles thérapeutiques proposées par ce même schéma (figure 6).

### **I.2.6. Symptômes**

Le mécanisme physiopathologique du COVID-19 est la réaction inflammatoire systémique provoquée par une pneumonie virale. Parmi les symptômes on observe une fièvre, une toux persistante, une gêne respiratoire, une fatigue (4,9). Ces symptômes sont aussi retrouvés lors d'une grippe ou d'autres infections respiratoires, ils sont donc non spécifiques. Parmi les signes à surveiller on note la survenue brutale d'une perte de goût (agueusie) ou de l'odorat (anosmie) avec le variant Delta ; mais ceci n'est pas observé avec le variant Omicron. Il est également à noter qu'au niveau dermatologique certaines personnes développent un érythème ou une éruption et plus rarement des engelures (notamment au niveau des orteils) (6).

Lors d'une infection à SARS-CoV-2, il arrive parfois que la production de cytokines, agents essentiels du système immunitaire, devienne anormalement élevée engendrant alors un phénomène hyper-inflammatoire, on parle de réponse immunitaire incontrôlée. On nomme ceci la tempête cytokinique (ou CRS : cytokine release storm). Elle survient principalement au cours de la deuxième semaine de symptômes et c'est le principal mécanisme des formes sévères. Les cytokines les plus impliquées sont l'IL-6 et le GM-CSF et ce syndrome hyper-inflammatoire peut conduire à une insuffisance respiratoire voire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui impose une admission en réanimation (6,15).

La COVID-19 se manifeste de manière très hétérogène dans la population, allant de cas asymptomatiques à des cas mortels. Il est à noter qu'une certaine proportion de personnes ne développe pas de symptômes ; cette dernière est donc difficile à évaluer. Néanmoins la littérature internationale nous suggère que ces cas représenteraient 15 à 30% des personnes infectées (6).

### I.2.7. Facteurs de risque et gravité de l'infection

La majeure partie des patients ont un pronostic satisfaisant, les cas mortels étant fréquemment observés chez les personnes âgées et chez les personnes atteintes de maladies chroniques sous-jacentes (16).

Les facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie sont (6) :

- L'âge (plus de 65 ans) : principal facteur de risque
- Le diabète (type 1 et 2)
- L'obésité (IMC>30kg/m<sup>2</sup>)
- Les cancers
- Les maladies respiratoires
- Les maladies cardiovasculaires (IC, HTA compliquée, antécédants d'AVC)
- Les maladies hépatiques chroniques
- Les troubles psychiatriques et la démence
- L'immunodépression (liée à un traitement, à une transplantation, à un cancer ou encore au VIH)
- L'insuffisance rénale chronique (notamment dialyse au long cours)
- Un syndrome drépanocytaire majeur
- L'immunomodulation du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse
- Ne pas être vacciné

Dans les cas graves on a pu observer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant conduire à un choc septique, avec acidose métabolique difficile à corriger, coagulopathie et défaillance multiviscérale. Parmi les patients ayant des symptômes, le taux d'incidence des cas graves est d'environ 20% (16).

Dans les populations à risque déclarant une pneumopathie virale plus ou moins grave, on peut observer des surinfections bactériennes ou mycosiques, compliquant alors la rémission des patients (4).

En plus de l'effet direct sur les poumons, le virus peut affecter également le myocarde, étant alors à l'origine de myocardites, d'arythmies. On a également pu observer des lésions rénales aiguës, principalement avec une atteinte des tubules rénaux (15).

Parmi les autres complications potentiellement graves on peut observer : une insuffisance rénale, des troubles du rythme cardiaque, comme déjà mentionné, des événements thromboemboliques, des troubles neurologiques ou des surinfections bactériennes. Il est à noter que les récepteurs ACE2 sont également présents à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire : par exemple au niveau du système digestif, cœur, vaisseaux sanguins, expliquant alors l'existence de symptômes extrapulmonaires (6).

La plupart des formes sévères se développent donc au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine suivant l'apparition des symptômes. La nécessité d'une hospitalisation semble varier en fonction du variant, elle serait plus élevée avec le variant Delta et plus faible avec le variant Omicron par exemple (6).

Un classement de gravité peut être établi de la manière suivante (17) :

- **LEGER** : symptômes cliniques peu nombreux, sans manifestation de pneumonie sur l'imagerie pulmonaire.
- **MODERE** : fièvre et symptômes respiratoires avec manifestation de pneumonie à l'imagerie, sans dyspnée ou autres complications
- **SEVERE** : le patient répond à un des critères suivants : essoufflement, fréquence respiratoire  $\geq 30$  batt/min à l'état de repos, saturation en oxygène  $\leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg, images pulmonaires montrant que les lésions se sont développées de plus de 50% en 24-48h.
- **CRITIQUE** : le patient présente un des critères suivants : insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, choc, défaillance multiviscérale nécessitant une surveillance et un traitement aux soins intensifs.

### **I.2.8. Diagnostic**

Il existe trois grands types de tests (6) :

- Les tests moléculaires :
  - Recherchent la présence du virus à un instant T, pour savoir si le patient est porteur du virus à ce moment précis.
  - Détectent le matériel génétique du virus grâce à une méthode qui permet d'amplifier des fragments du génome viral présent dans le prélèvement (RT-PCR)
  - Prélèvement dans les voies respiratoires supérieures (écouvillon nasopharyngé/oropharyngé) ou inférieures (crachat, aspiration, lavage bronchoalvéolaire) (4).
  - En moyenne : détection possible du virus 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 7 à 10 jours après.
  - A noter : un test peut être positif jusqu'à plusieurs semaines après la fin des symptômes alors même que l'individu n'est plus contagieux, c'est pour cela qu'il n'est pas recommandé de faire un test PCR pour savoir si on peut sortir de l'isolement. Le virus diminue sa réplication plus ou moins vite selon les individus.
- Les tests antigéniques :
  - Recherchent la présence du virus à un instant T, pour savoir si le patient est porteur du virus à ce moment précis.
  - Détectent une des protéines du virus (généralement la protéine de nucléocapside N)
  - Sur prélèvement nasopharyngé ou nasal, mélangé à un réactif
  - Principaux avantages : rapidité et simplicité comparativement aux précédents.
  - Manquent de sensibilité, notamment à partir de 4 jours après l'infection. C'est pour cela qu'ils peuvent nécessiter une confirmation par RT-PCR.

- Les tests sérologiques :
  - Détectent des anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2 produits suite à une infection, ou une vaccination ; permet de savoir si on a déjà été infecté ou non par le virus.
  - A partir d'un échantillon de sang
  - Généralement fait en laboratoire mais des TROD (tests rapides d'orientation diagnostique) sont possibles en pharmacie, reposant sur le même principe, plus faciles à réaliser mais moins sensibles. Ces résultats nécessiteront une confirmation par un test sérologique en laboratoire.
  - Un test sérologique positif ne permet pas de savoir si le patient est contagieux ni d'évaluer si ses anticorps lui confèrent une immunité contre une nouvelle infection.

### **I.2.9. Prévention**

Une des mesures qui semblent nécessaire pour réduire le risque de futures infections zoonotiques serait, pour commencer, de restreindre ou d'interdire tout commerce d'animaux sauvages sur les marchés humides (4).

Selon le livre « COVID-19, The essentials of prevention and treatment », 2020 de Jie-Ming Qu, Bin Cao et Rong-Chang Chen (18), les maladies infectieuses ne peuvent se propager que lorsque 3 conditions sont réunies :

- Une source d'infection
- Une voie de transmission
- Des personnes vulnérables.

La maladie ne pourra être contrôlée que si l'une de ces trois conditions est bloquée et c'est ainsi que naît le défi de stopper la transmission (masque, isolement...) (10). Le contrôle des maladies infectieuses dépend davantage de la prévention que du traitement. Et ici l'objectif de la prévention est de savoir comment couper les voies de transmission (18).

C'est l'association de différentes mesures qui permettra de limiter la propagation de l'infection, parmi lesquelles on retrouve (6) :

- Porter un masque,
- Aérer les espaces clos,
- Tenir des distances physiques de 1 ou 2 m,
- Couvrir son nez et sa bouche lors d'une toux ou d'un éternuement,
- Utiliser des mouchoirs à usage unique,
- Eviter de se toucher le visage notamment le nez, la bouche, les yeux,
- Se laver régulièrement les mains (eau + savon ou gel hydroalcoolique),
- S'isoler en cas de symptômes,
- Tenir sa vaccination à jour.

Concernant les masques, il existe différents types pour différents usages (19) :

- Le masque à usage médical ou masque chirurgical : répondant à la norme NF EN 14683, il a une capacité filtrante de 95 à 98% des particules de 3 µm selon son type. Son usage de manière isolée est cependant insuffisant pour assurer un niveau de protection satisfaisant, les autres mesures barrières doivent également être adoptées. Son port ne doit pas dépasser 4 heures.
- L'appareil de protection respiratoire filtrant FFP2 : répondant à la norme NF EN 149, il a une capacité filtrante de 94% des particules de 0,6 µm. Son port ne doit pas dépasser 8 heures.
- Les masques grand public : ce sont des masques à usage unique ou réutilisable avec des conditions de lavage (méthode et nombre de cycles) conformes aux instructions du fabricant. Les deux catégories suivantes doivent avoir un niveau de respirabilité permettant leur port pendant un temps de 4 heures.
  - Catégorie 1 : destiné à l'usage des professionnels de santé, ces masques ont une efficacité de filtration des particules de 3 µm supérieure à 90%.
  - Catégorie 2 : à visée collective, ces masques ont une efficacité de filtration des particules de 3 µm supérieure à 70%.

Enfin, même si la vaccination contre le SARS-CoV-2 peut réduire le risque de développer une forme grave, il existe des personnes non répondeuses à la vaccination, par exemple traitées pour un cancer, greffées ou immunodéprimées ; il existe aussi des réponses qui ne sont pas protectrices, en particulier à cause des variants. Nous étudierons plus en détail la vaccination un peu plus loin (6).

### **I.2.10. Traitement, actualités février 2023**

Dans les formes faiblement symptomatiques, il faudra débuter par des soins généraux : repos, apport calorique suffisant, surveillance de l'équilibre hydrique et électrolytique, de la respiration, de la saturation en oxygène et de la température corporelle, plus ou moins accompagnés d'analyse sanguine, urinaire et d'imagerie thoracique (20). Dans les formes plus sévères, l'hospitalisation et l'oxygénothérapie sont d'emblée nécessaires (soins intensifs, réanimation...).

En France, les traitements ayant été reconnus comme apportant un certain bénéfice contre la COVID-19 font partie de 2 familles : les antiviraux et les anticorps monoclonaux.

Les antiviraux ont pour objectif de bloquer la multiplication de SARS-CoV-2 après la contamination, c'est pour cela qu'il faut qu'ils soient administrés rapidement, dès les 1ers symptômes (21,22) :

- L'association nirmatrelvir/ritonavir PAXLOVID® : ce médicament a reçu une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Il doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. C'est un inhibiteur de la protéase virale. En février 2023, il est le traitement curatif de première intention pour les patients non oxygéo-requérants à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19. Il faut par ailleurs rester alerte sur l'important risque d'interactions médicamenteuses avec ce médicament (23,24).
- Le remdésivir VEKLURY® : ce médicament exerce une action sur l'ARN polymérase et doit être administré le plus précocement possible après le diagnostic de COVID-19

et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. En février 2023, il est le traitement curatif de deuxième intention, en cas de contre-indication au Paxlovid® et en l'absence de contre-indication notamment rénale, pour les patients non oxygénorequérants à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19, bien que son efficacité soit médiocre (23,25).

- Le molnupiravir LAGVERIO® : ce médicament a reçu un avis défavorable de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé pour cause de manque de données convaincantes. Cet avis pourra en outre être révisé en cas de publication de nouvelles données favorables. Il exerce également une action sur l'ARN polymérase.

Les Anticorps monoclonaux eux visent à bloquer l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles. Malheureusement ils sont extrêmement spécifiques et donc très sensibles aux mutations du virus, ainsi, l'apparition d'Omicron en a rendu plusieurs inefficaces. En février 2023, les variants en circulation en France (variant Omicron BA.5 et sous-lignage dominant BQ1.1 représentant 94% des souches circulantes) sont porteurs de mutations qui altèrent significativement l'activité des anticorps monoclonaux actuellement disponibles (21–23) :

- Le tocilizumab ROACTEMRA® : indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique. C'est un anticorps dirigé contre l'interleukine 6, protéine du système immunitaire jouant un rôle dans le processus inflammatoire (26,27).
- L'association casirivimab/imdevimab RONAPREVE® : association de 2 anticorps ayant eu une autorisation temporaire d'utilisation en mars 2021 pour certains patients à haut risque et au tout début de leur maladie (peu efficace au-delà du 5<sup>ème</sup> jour), dans le but de limiter le risque d'évolution en forme grave de la COVID-19. Cependant, ce traitement étant actif contre le variant Delta, il ne l'est en revanche pas sur le variant Omicron. C'est ainsi que depuis le début de l'année 2022, ce traitement n'est réservé qu'aux infections par le variant Delta. Auparavant utilisé en prévention pré-exposition pour protéger les personnes immunodéprimées, il ne doit plus être utilisé (28).
- L'association tixagévimab/cilgavimab EVUSHELD® : association de 2 anticorps monoclonaux ayant subi des modifications pour augmenter leur durée de vie dans le sang (jusqu'à 70 à 100 jours). On espère ainsi une protection immunitaire allongée, d'au moins jusqu'à 6 mois. En février 2022, ce traitement a été proposé pour la protection préexposition de la COVID-19 chez les patients adultes insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et à très haut risque de forme sévère de COVID-19. Ce médicament est actif sur le variant Delta mais conserve également une activité neutralisante, malgré une perte importante d'activité, sur le variant Omicron. En février 2023, cette association n'est plus recommandé compte tenu du niveau de circulation du sous lignage BQ.1.1 sur le territoire (23,29).
- Le sotrovimab XEVUDY® : cet anticorps monoclonal possède une double action : il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules tout en favorisant l'élimination des cellules déjà infectées. Ce traitement est disponible pour les adultes et adolescents (≥12ans et ≥40kg) atteints de la COVID-19 mais ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère. Il

semble actif sur Omicron et doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. En février 2023, une évaluation de son activité antivirale sur les sous-lignages actuellement dominants est en cours et déterminera les recommandations concernant son utilisation. Il n'est pas indiqué en prophylaxie pré-exposition (23,30).

- XAV-19® : Immunoglobuline G porcine anti-SARS-CoV-2, cet anticorps était en cours de développement en France mais a reçu un refus d'autorisation d'accès précoce par l'HAS le 28 janvier 2022 qui n'a pas pu, avec les données fournies, mettre en évidence d'intérêt pour cet anticorps (31).
- Le balanivimab est le premier traitement à base d'anticorps monoclonal à être autorisé en France. Il obtient en février 2021 une autorisation temporaire d'utilisation de l'ANSM. Par la suite, le laboratoire LILLY développe l'association bamlanivimab + etesevimab qui obtient une ATU en mars 2021. Malheureusement, cette association montrant une activité non optimale sur le variant Delta et une inactivité sur le variant Omicron, son ATU est suspendue depuis le 31 octobre 2021 et celle du bamlanivimab seul a, quant à elle, été définitivement clôturée à cette même date (32,33).

D'autres médicaments, non spécifiques, sont utilisés à l'hôpital dans le but de réduire le risque d'aggravation (21) :

- La dexaméthasone : glucocorticoïde couramment utilisé dans les pneumonies virales, ne devrait pas être utilisée chez les patients ayant des symptômes légers et précoces, ni entre 7 à 10 jours après l'infection car cela accélérerait la réplication virale. Le meilleur moment d'administration serait au sommet de la maladie c'est à dire forte fièvre, dyspnée évidente, hypoxémie, progression évidente de l'imagerie thoracique. Avant toute administration, il faudra bien sûr prêter attention à la charge virale du virus et au statut immunitaire du patient (15,20,34).

Certains médicaments ont fait l'objet d'essais cliniques qui n'ont malheureusement pas montré d'efficacité en cas de COVID-19 symptomatique. On peut citer :

- Plusieurs antibiotiques dont l'azithromycine (pas besoin de traitements antibactériens sauf si infection bactérienne secondaire) (20)
- La vitamine D
- L'hydroxychloroquine
- L'ivermectine
- Le nitazoxanide
- La chlorpromazine
- La colchicine
- Les antiviraux suivants : lopinavir, ribavirine, favipiravir, oseltamivir, sofosbuvir
- Le clofoctol (l'essai de l'Institut Pasteur de Lille a été suspendu en décembre 2021)

Des études sont menées sur plusieurs autres molécules, dont la fluvoxamine, un antidépresseur pour lequel il n'est pas encore possible de se prononcer quant à son intérêt dans le traitement de la COVID-19 (21).

Il ne faut bien entendu pas oublier les traitements associés parmi lesquels on retrouve une aide respiratoire ou encore la prévention et le traitement des évènements

thromboemboliques veineux puisque, l'hypercoagulation et l'hyperfibrinolyse sont courantes dans la COVID-19, avec des dosages à ajuster en fonction de l'âge du patient et d'autres risques hémorragiques (20).

Il reste encore bien d'autres pistes à explorer et plusieurs traitements en cours de développement :

- Thérapie de plasma de convalescent : le plasma dérive de patients récemment guéris et contient certains anticorps neutralisants qui peuvent combattre/neutraliser/éliminer le virus. L'utilisation est recommandée chez les patients ayant des formes sévères avec progression, sans SDRA. La transfusion doit se faire avant la survenue du SDRA, sous condition et au cas par cas. Elle est par ailleurs efficace chez les patients présentant un déficit immunitaire humoral (6,20).
- Thérapie ciblée sur les cytokines : une des cibles thérapeutiques potentielles est l'IL-6, une cytokine majeure jouant un rôle critique dans les dommages causés aux organes (15).
- Des études sont en cours sur des molécules expérimentales comme la plitidepsine ou des nano-anticorps qui seraient capables de bloquer l'interaction virus-cellule hôte limitant ainsi la réplication du virus dans l'organisme (6).
- ARNi : des ARN interférents sont développés pour bloquer la synthèse de protéines virales essentielles à la survie et à la réplication du SARS-CoV-2 ou cibler les facteurs de l'hôte impliqués dans l'entrée et le trafic intracellulaire lié au virus (6).
- Immunomodulateurs : le but est de contrôler les dérégulations de la réponse immunitaire responsables des principales complications associées à la COVID-19. On parle par exemple de l'utilisation de traitements inhalés (corticoïdes, interféron bêta), administrés lors de la phase précoce pré- ou pauci-symptomatique afin de réduire le risque d'évolution défavorable. Afin de prévenir les complications hyper-inflammatoires dérégulées on étudie plusieurs classes thérapeutiques immunomodulatrices (6) :
  - Anti-JAK (baricitinib, ruxolitinib, éculizumab)
  - Anti-IL1 (anakinra)
  - Anti-C5aR (avdoralimab)
  - Anti-BTK (acalabrutinib)
- Anticorps monoclonaux spécifiques au SARS-CoV-2 : en développement clinique, seront à adapter à chaque nouveau variant (6).
- Molécules « mimétiques d'anticorps » : les DARPins sont en développement, ce sont des protéines artificielles ayant une taille inférieure aux anticorps et qui vont être synthétisées de manière à avoir plusieurs points d'affinité avec la structure du virus, leur conférant alors une efficacité conservée même en cas de variant. La première molécule DARPIn qui a fait l'objet d'études cliniques est l'ensovibep (6).

Le schéma suivant montre différentes pistes étudiées pour la mise au point d'antiviraux, comme déjà évoqué (6) :

- Blocage du virus avant qu'il n'infecte les cellules. Comment ? Par des anticorps qui pourraient par exemple bloquer le virus avant son entrée.

- Blocage du récepteur ACE2 ou du corécepteur TMPRSS2. Comment ? Par des inhibiteurs de ces récepteurs qui empêcheraient le virus d'entrer.
- Blocage de l'expression des protéines virales. Comment ? En inhibant des acteurs nécessaires à la synthèse des protéines nécessaires à sa réplication, c'est-à-dire bloquer le cycle du virus.
- Blocage de la réplication du génome viral. Comment ? En inhibant la synthèse de nouvelles copies de son génome.

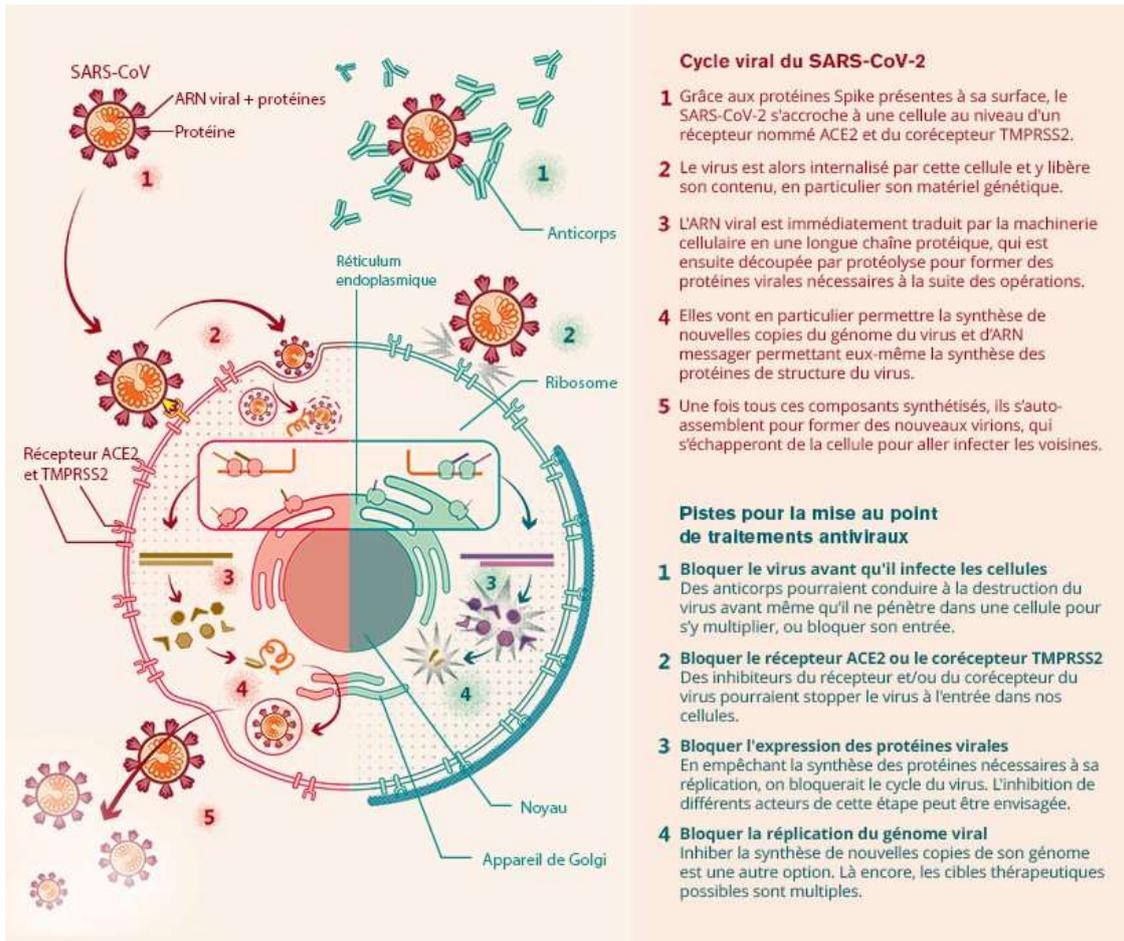


Figure 7 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude

Source : Inserm / Camille Henry

## II. Grossesse et COVID-19

---

### II.1. Changements physiologiques durant la grossesse

La grossesse entraîne des modifications physiologiques de l'organisme de la mère afin de permettre le bon développement du fœtus. Ces modifications semblent par ailleurs être plus importantes lors d'une grossesse multiple (35).

Ces changements s'observent à plusieurs niveaux (35,36) :

- **Général** : immunomodulation qui augmente la sensibilité de la gestante aux infections, fluctuation de la température, prise de poids, asthénie, somnolence, nausées, modification de l'appétit, baisse du seuil de la soif.
- **Métabolique** : augmentation du métabolisme basal de 15 à 30%,  $\frac{1}{4}$  pour répondre à l'augmentation de travail du cœur et des poumons, et  $\frac{3}{4}$  pour fournir de l'énergie à l'unité foeto-placentaire.
- **Cardiovasculaire** : avec une augmentation du débit cardiaque de 30 à 50% dès la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse avant de diminuer généralement à partir de la 30<sup>ème</sup> semaine et jusqu'à l'entrée en travail.
- **Hématologique** : anémie de dilution, hausse des globules blancs avec une importante leucocytose durant le travail et les premiers jours suivants, augmentation des besoins en fer, et hypercoagulabilité physiologique. La grossesse augmente le risque de complications thromboemboliques en raison de l'augmentation des taux de facteurs de coagulation dans le sang (37–39).
- **Urinaire** : le taux de filtration glomérulaire augmente de 30 à 50%, diminution de l'urée sérique, du taux de créatinine. De plus, les changements de posture agissent sur la fonction rénale.
- **Respiratoire** : l'utérus hypertrophié gêne l'expansion pulmonaire, augmentation de la fréquence cardiaque (due entre autre à la progestérone), augmentation de la consommation en oxygène d'environ 20%. Une discrète dyspnée d'effort est habituelle.
- **Gastro-intestinale** : constipation par relâchement des fibres musculaires lisses, reflux gastro-œsophagiens.
- **Hépatobiliaire** : augmentation des phosphatases alcalines au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre jusqu'au terme (jusqu'à 2 à 3 fois la normale). Ceci est normalement causé par la production de ces enzymes par le placenta et non pas par un trouble hépatique.
- **Endocriniens** : de multiples hormones sont sécrétées par le placenta mais pour la suite, on notera surtout la surproduction de corticostéroïdes et de progestérone d'origine placentaire, ce qui va induire une résistance à l'insuline et donc augmenter les besoins en insuline. Cette augmentation de besoins est aussi due à l'insulinase, fabriquée par le placenta. Cet ensemble induit un diabète gestationnel chez de nombreuses femmes qui sont susceptibles de développer ensuite des formes manifestes de diabète.

## II.2. Impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte

Une femme enceinte ayant des comorbidités est à risque de forme grave quel que soit le terme de sa grossesse (avis HCSP du 06 octobre 2020). En revanche, les données de la littérature ne nous permettent pas de grader le risque de COVID-19 sévère en fonction du terme de la grossesse chez une femme sans comorbidité. Toutefois, par analogie avec d'autres infections respiratoires, la grossesse au 3<sup>ème</sup> trimestre chez une femme sans comorbidités représente un facteur de risque théorique de COVID-19 grave et de complications pour la mère et le fœtus. En effet, de par l'impact d'une grossesse sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire, la prise en charge d'une femme enceinte atteinte de COVID-19 est plus complexe, sans oublier le risque d'accouchement prématuré (40).

### II.2.1. Transmission

La transmission du virus de la mère à son enfant est extrêmement rare : c'est pourquoi, d'une transmission *in utero* à une transmission par le lait, les données restent pauvres et il est difficile d'en tirer des conclusions. Il est par ailleurs important de noter que d'après les données recensées jusqu'ici, de manière générale une infection à SARS-CoV-2 n'affecte pas gravement les nourrissons et jeunes enfants (41,42).

De très rares cas de transmission *in utero* ont donc été rapportés et aucune conséquence clinique n'a été constatée. Une étude française a notifié le cas d'une infection néonatale chez une femme présentant une infection symptomatique à 35 semaines d'aménorrhée (SA), avec une transmission verticale qui a été démontrée par la présence du virus dans le liquide amniotique. La contamination materno-fœtale semble donc possible mais serait vraisemblablement exceptionnelle (6,43).

Récemment, une étude de cas d'une fausse couche à 13 semaines d'aménorrhée (SA) a montré la présence d'ARN et de protéine de nucléocapside du SARS-CoV-2 dans le placenta en question, mais également dans plusieurs tissus fœtaux confirmant la transmission verticale et la réplication virale dans les poumons et les reins du fœtus (44).

Deux rapports contradictoires (14) :

- Résultats positifs de RT-PCR pour le SARS-CoV-2 chez la mère et le nouveau-né malgré un accouchement par césarienne et éloignement immédiat du bébé de sa mère, mais les résultats des écouvillons placentaires étaient négatifs. Le bébé a été testé positif 36h après l'accouchement et le lait de la mère a été testé négatif (45).
- A l'inverse, l'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans 3 échantillons placentaires distincts de femmes atteintes de COVID-19 mais aucun des nouveau-nés n'a été testé positif au SARS-CoV-2 (46). Sur 11 échantillons placentaires testés après les accouchements de mères positives, 3 ont été positifs pour le SARS-CoV-2. Les 3 échantillons en question provenaient de femmes atteintes de COVID-19 sévère à critique au moment de l'accouchement. C'est la première étude à découvrir la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons placentaires ou membranaires. Seulement, il faut prendre en compte le mélange des fluides et des tissus maternels et fœtaux au moment de l'accouchement. Cela peut venir du sang maternel, du liquide amniotique, des membranes fœtales ou du sac amniotique.

Concernant les anticorps maternels, les immunoglobulines G (IgG) passent le placenta mais pas les immunoglobulines M (IgM). Ainsi, la présence d'IgM dans le sang fœtal ou le cordon ombilical est associée à une infection ou à une réponse immunitaire fœtale et non maternelle

(14). Une étude a été menée sur des échantillons de sang de cordon. Les concentrations d'IgG dans ces échantillons étaient corrélées aux concentrations d'IgG dans le sang de la mère. En revanche, les IgM n'ont été détectées dans aucun des échantillons. Ceci est donc en défaveur d'une possible transmission verticale (47).

Une méta-analyse (48) d'environ 40 études, sur 936 nouveau-nés de mères atteintes de COVID-19 a révélé :

- 27 nouveau-nés positifs au SARS-CoV-2 à l'écouvillon nasopharyngé
- Recherche de SARS-CoV-2 positive dans 2,9% des échantillons de cordon ombilical (1/34)
- Recherche de SARS-CoV-2 positive dans 7,7% des échantillons de placenta (2/26)
- Recherche de SARS-CoV-2 positive dans 0% du liquide amniotique (0/51)
- Recherche de SARS-CoV-2 positive dans 0% des échantillons d'urine (0/17)
- Recherche de SARS-CoV-2 positive dans 9,7% des prélèvements fécaux et rectaux (3/31)
- Sérologie néonatale positive dans 3 des 82 échantillons (3,7%), sur la base de la présence d'immunoglobuline M.
- Une triade de résultats RT-PCR positifs pour le SRAS-CoV-2 : mère-placenta-nouveau-né
- Niveaux élevés d'IgM chez un nouveau-né âgé de 2 heures, ce qui pourrait être un indicateur d'infection intra-utérine mais ce nouveau-né n'a jamais été testé positif pour le SARS-CoV-2 (49).

Cette méta-analyse conclut que la transmission verticale du SARS-CoV-2 est possible mais ne semble se produire que dans une minorité de cas et surtout lors d'une infection maternelle à SARS-CoV-2 au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. Mais il faut prendre en compte la rareté des données sur les infections au cours des 1ers trimestres, ce qui ne permet donc pas d'évaluer le taux de transmission verticale en début de grossesse ni le potentiel risque de morbidité et/ou mortalité fœtales qui en découlent (48).

On ne sait toujours pas si le SARS-CoV-2 est capable d'infecter un fœtus par transmission verticale. Cette transmission verticale serait possible puisque les protéines nécessaires à l'entrée du virus, à savoir ACE2 et TMPRSS2, sont fortement exprimées dans les tissus de l'interface mère-fœtus à terme (50). En revanche, les agents pathogènes sont souvent capturés par les cellules de Hofbauer, des macrophages placentaires (51). De plus, l'ACE2 n'est pas exprimé dans les cytotrophoblastes extravillous du placenta du 1<sup>er</sup> trimestre et l'activation de TMPRSS2 est très faible dans le syncytiotrophoblaste (52). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour élucider le possible mécanisme de transmission verticale.

Concernant l'allaitement, l'OMS a déclaré que l'allaitement maternel était la forme optimale de nutrition pour les bébés et recommande par ailleurs que les femmes infectées par le SARS-CoV-2 continuent d'allaiter leur enfant, dans la mesure du possible (41,53). En effet, le lait maternel comporte de multiples vertus immunologiques permettant de protéger le nourrisson des maladies respiratoires et plus globalement il favorise la croissance, le bon développement de l'enfant et contribue ainsi à sa bonne santé. D'autre part, le lait contiendrait des IgM et des

IgA contre le SARS-CoV-2, ce qui pourrait alors avoir un rôle protecteur (54). En effet, de nombreuses études n'ont détecté aucun virus SARS-CoV-2 dans le lait maternel (55) mais ont en revanche détecté des Ac SARS-CoV-2 dans le lait maternel (56). Par contre, de récents rapports indiquent la présence du virus dans des échantillons de lait maternel :

- Virus détecté dans un échantillon de lait prélevé un jour après l'accouchement, mais qui n'a pas pu être redétecté après ce délai (57).
- Détection de l'ARN viral dans les échantillons de lait d'une mère atteinte de manière grave du COVID-19 quatre jours après l'accouchement (54).

On peut ainsi avancer que la transmission du virus par le lait est possible mais rare et que la persistance du virus dans le lait semble être plus longue chez une mère atteinte d'une forme sévère de la COVID-19 que chez une mère atteinte d'une forme moins sévère.

## **II.2.2. Symptômes généraux**

La majeure partie des femmes enceintes présente des symptômes habituellement non sévères tels que fièvre, toux, dyspnée, céphalées ou encore myalgies et troubles digestifs, qui ont le plus souvent une évolution clinique normale (6,58).

## **II.2.3. Complications**

Cette pandémie a déclenché une vague d'études et de recherches afin de comprendre ce qu'était le SARS-CoV-2, comment il agissait et quelles étaient ses conséquences chez l'Homme. Cependant, les études concernant ces effets dans les populations particulières comme les femmes enceintes, restent rares.

### **II.2.3.1. Susceptibilité accrue à une infection à SARS-CoV-2**

Les modifications immunologiques et hémodynamiques induites par la grossesse peuvent être à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections virales. Cependant, une étude sérologique menée à Paris entre le 29 avril et le 26 juin 2020 sur 529 femmes en début de travail a montré un taux de séroprévalence de 4,9%, bien inférieur au taux de séroprévalence à Paris en avril 2020, qui était de 10,6% dans la population générale. Par ailleurs, ceci peut être lié au fait que les femmes enceintes ont appliqué de manière plus rigoureuse les mesures barrières (43).

Une étude américaine a montré un taux d'infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes bien supérieur à celui des adultes du même âge dans l'Etat de Washington, et ceci ne peut pas complètement s'expliquer par le dépistage universel à l'accouchement au sein de cet état. Entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 et le 30 juin 2020, sur 240 femmes enceintes de 20 à 39 ans on a dénombré 7,3 infectées pour 1000 femmes non enceintes du même âge contre 13,9 infectées pour 1000 accouchements, soit 70% de plus. Il faut par ailleurs prendre en compte un effectif plus petit que l'étude précédente : l'étude porte sur 240 femmes enceintes ici contre 529 dans l'étude précédente (59).

Aux Etats-Unis, un rapport du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a montré que le nombre d'infections par le SARS-CoV-2 confirmées en laboratoire était plus élevé chez les femmes enceintes. En effet, du 22 janvier au 7 juin 2020, parmi tous les cas positifs chez les femmes en âge de procréer, 9% concernaient une femme enceinte. Etant donné qu'environ 5% des femmes âgées de 15 à 44 ans sont enceintes à un moment donné, ce pourcentage est élevé (60).

De multiples études ont été faites sur la sensibilité des femmes enceintes à une infection à SARS-CoV-2 mais les données restent insuffisantes pour conclure que la grossesse augmente ou non la sensibilité au SARS-CoV-2. Il est difficile de démêler les différences de sensibilité des différents risques d'exposition. Idéalement, il faudrait comparer les taux d'incidence d'infection chez les femmes enceintes et non enceintes du même âge avec des expositions similaires au SARS-CoV-2. Il est également important de noter que le dépistage est plus fréquent chez une femme enceinte de par son suivi (61).

### **II.2.3.2. Risque pour une femme enceinte**

Les données du rapport du CDC sur la période du 22 janvier au 7 juin 2020 ont montré que les femmes enceintes et non-enceintes atteintes de covid symptomatique ont signalé des fréquences similaires de toux (>50%) et d'essoufflement (30%) mais que les femmes enceintes ont moins fréquemment signalé des maux de tête, des douleurs musculaires, de la fièvre, des frissons et de la diarrhée. Les maladies pulmonaires chroniques, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires étaient plus fréquemment signalés chez les femmes enceintes que non enceintes. Un tiers des femmes enceintes ont été hospitalisées (31,5%) contre 5,8% des femmes non enceintes, et après ajustement en fonction de l'âge, de la présence de conditions médicales sous-jacentes et de l'ethnicité, les femmes enceintes étaient significativement plus susceptibles d'être admises en unité de soins intensifs et de recevoir une ventilation mécanique. Malheureusement, il n'a pas été documenté les raisons d'hospitalisation (en lien ou non avec la COVID-19). En ce qui concerne les décès, le taux était de 0,2% chez les femmes enceintes (16 sur 8 207) et 0,2% chez les non-enceintes (208 sur 83 205), donc malgré de plus fortes chances d'être admises en soins intensifs et d'avoir une ventilation mécanique, les femmes enceintes ont un risque de décès similaire à celui des non-enceintes (60).

Une étude française qui s'est déroulée entre mars et avril 2020 a étudié 617 femmes enceintes positives pour le SARS-CoV-2. Outre 489 cas non sévères, 93 de ces femmes, soit 15,1%, ont eu besoin d'oxygénation non invasive et 5, soit 5,7%, ont été en situation critique et ont eu besoin d'une ventilation invasive. La sévérité de la maladie observée était souvent associée à un âge >35ans, une obésité, un diabète préexistant, une prééclampsie antérieure, une hypertension gestationnelle et une prééclampsie. Une femme en situation critique est malheureusement décédée (62).

Les facteurs de risque de développer une maladie COVID-19 grave semblent similaires chez les femmes enceintes et non-enceintes. Le National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal Medicine Units Network a rapporté qu'un âge maternel plus avancé, un IMC (indice de masse corporelle) plus élevé et des comorbidités préexistantes telles que l'asthme, la BPCO, l'hypertension, le diabète sucré prégestationnel étaient associés à une symptomatologie grave de la COVID-19. Cette étude a par ailleurs montré le lien entre une forme modéré-sévère de COVID-19 et des complications périnatales comprenant césarienne, pré-éclampsie, naissance prématurée (63).

Le CDC nous apporte une bonne base de données. Un travail basé sur les données du CDC de la période du 22 janvier 2020 au 3 octobre 2020, a recensé plus de 400 000 cas de femmes en âge de procréer avec une infection à SARS-CoV-2 symptomatiques et a ajusté ces données en fonction de l'âge, de l'origine ethnique et des conditions médicales sous-jacentes. Comparativement aux femmes non-enceintes, les femmes enceintes semblent 3 fois plus susceptibles d'être admises dans une unité de soins intensifs (USI) (10,5 contre 3,9 pour

1000), 2,9 fois plus susceptibles de nécessiter une ventilation invasive (2,9 contre 1,1 pour 1000 cas) et 1,7 fois plus susceptibles de mourir (1,5 contre 1,2 pour 1000 cas) (64).

Le diabète sucré gestationnel est l'une des complications de grossesse les plus fréquentes, avec une prévalence mondiale de 13,4% en 2021. Les femmes enceintes atteintes de COVID-19 ayant du diabète sucré gestationnel seraient 3,3 fois plus susceptibles d'être admises dans une unité de soins intensifs que les femmes sans diabète sucré gestationnel (65). CRONOS (The COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study) est une étude sur les effets obstétricaux et néonataux liés à la COVID-19. C'est une étude observationnelle prospective multicentrique basée sur un registre de patientes en Allemagne et à Linz en Autriche. Les femmes enceintes atteintes de COVID-19 cliniquement confirmée y ont été inscrites entre le 3 avril 2020 et le 24 août 2021, à n'importe quel stade de la grossesse. Les obstétriciens et néonatalogistes de 115 hôpitaux ont activement fourni des données portant sur 1490 femmes enceintes atteintes de COVID-19 âgées en moyenne de 31 ans (+/- 5,2 ans) et dont 40,7% étaient des nullipares. De plus, 140 de ces femmes, soit 9,4%, montraient un diabète sucré gestationnel et parmi elles, 42,9% étaient traitées par insuline. Dans l'ensemble, le diabète sucré gestationnel n'était pas associé à une issue maternelle défavorable mais les femmes en surpoids ou obèses et atteintes de diabète sucré gestationnel nécessitant un traitement par insuline présentaient un risque accru d'évolution sévère de la COVID-19. Les événements indésirables maternels étaient plus fréquents lorsque que la COVID-19 était diagnostiquée en même temps ou peu de temps après le diagnostic de diabète sucré gestationnel, comparativement à lorsque le diagnostic COVID-19 était porté avant le diagnostic du diabète sucré gestationnel (19,6% contre 5,6%). Le diabète sucré gestationnel maternel et l'IMC de la mère, avant conception, supérieur ou égal à 25kg/m<sup>2</sup> augmentaient le risque d'issues fœtales et néonatales indésirables. Le surpoids et l'obésité (quel que soit le statut de diabète sucré gestationnel) étaient des facteurs influents pour les critères d'évaluation primaires maternels et néonataux par rapport à l'insuffisance pondérale ou au poids normal. En résumé, l'étude a conclu que le diabète sucré gestationnel, associé à un surpoids ou à une obésité péri-conceptionnelle, était indépendamment associé à une évolution maternelle sévère de la COVID-19, surtout si la mère avait besoin d'insuline et quand la COVID-19 était diagnostiquée avec ou après un diagnostic de diabète sucré gestationnel. Ces facteurs combinés ont en revanche montré un effet modéré sur les résultats néonataux. Les femmes atteintes de diabète sucré gestationnel et d'un IMC supérieur ou égal à 25kg/m<sup>2</sup> constituaient un groupe particulièrement vulnérable dans le cas de la COVID-19 (65).

Comme nous venons de le voir, les femmes enceintes ont plus de risque de développer une forme grave comparativement à la population générale : notamment plus de risque d'être admise en réanimation et de nécessiter une assistance respiratoire. Une femme enceinte aurait, selon les études, 3 à 4 fois plus de risque d'être admise en soins intensifs par rapport à une femme du même âge qui n'est pas enceinte, et ce risque augmenterait tout au long de la grossesse (66).

Ces informations avancées ont aussi été rapportées par la Surveillance for Emergency Threats To Mothers and Babies Network (SET-NET, 29/03/20 – 05/03/21) aux Etats-Unis (67).

### **II.2.3.3. Risque pour le fœtus**

Une infection maternelle par le SARS-CoV-2 est jugée dangereuse au cours d'une grossesse puisqu'elle est associée à un taux d'incidence plus élevé de retard de croissance intra-utérin, de prééclampsie, d'accouchement prématuré spontané et de morbidité maternelle. En effet,

les données épidémiologiques confirment le surrisque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de décès néonatal lors d'une infection à SARS-CoV-2 et ce notamment au cours du troisième trimestre de grossesse (6). En France, le Ministère des Solidarités et de la Santé avertit d'ailleurs sur le risque pour le fœtus lorsque la mère est malade du COVID-19 : risque de naissance prématurée 2 fois plus important, risque de mort fœtale *in utero* 3 fois plus important. La vaccination permet d'éviter ces complications (66).

Une revue publiée le 25 mars 2020 sur les conséquences d'infections à SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 regroupant 19 études sur 79 femmes hospitalisées, dont 41 infectées par le SARS-CoV-2, a montré pour le SARS-CoV-2 des taux plus élevés de naissance prématurée, de prééclampsie, césarienne et de décès périnatal. L'effet indésirable le plus retrouvé est la naissance prématurée <37SA, survenue dans 41,1% des cas. Le taux de décès périnatal était de 7%. Il est à noter qu'aucun des 41 nouveau-nés n'a montré de signes cliniques de transmission verticale (68). Ces données sont aussi retrouvées dans d'autres études (69).

De plus, sur 42 études incluant en tout 438 548 femmes enceintes, il a été comparé l'augmentation de la sévérité des symptômes au cours d'infections asymptomatiques, modérées et sévères de la COVID-19. Une forme sévère est plus souvent associée à une prééclampsie, une prématurité, un diabète gestationnel et un petit poids à la naissance qu'une forme modérée (70).

Les données de la littérature s'accordent et montrent une augmentation du nombre de césariennes et de naissances prématurées chez les femmes enceintes positives pour le SARS-CoV-2 et symptomatiques lors de l'accouchement, comparativement aux femmes en population générale. Au sein de cette population, les taux de césariennes semblent varier de 80 à 90% et les taux de naissances prématurées de 20 à 40%.

En cas de COVID-19 chez une femme en travail, un accouchement par voie naturelle est privilégié en l'absence de signe de gravité. Mais chez une femme enceinte qui présente une détresse respiratoire sévère, une césarienne peut permettre d'optimiser la prise en charge ventilatoire. Les infections systémiques sévères ainsi que la toux (symptôme important d'une infection à SARS-CoV-2), peuvent être en partie responsables de contractions utérines, pouvant impliquer fausse couche ou menace d'accouchement prématuré (43).

Le CDC a également mené une analyse de surveillance portant sur 598 femmes enceintes dont la COVID-19 a été confirmée en laboratoire de mars à août 2020. Les résultats ont montré que 12,6% des naissances étaient prématurées (<37SA). Le taux de naissance prématuré aux Etats-Unis en 2018 était de 10%, on note donc une augmentation par rapport à la population normale. De plus, il a été estimé que les naissances prématurées étaient 3 fois plus fréquentes chez les mères symptomatiques (38,71).

Par ailleurs, une étude observationnelle a constaté que les femmes enceintes atteintes d'une forme sévère présentaient des symptômes de type prééclampsie mais n'avaient en revanche pas de niveau élevé pour d'autres marqueurs biologiques de prééclampsie, le sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) et le PIGF (placental growth factor). Cela suggère que l'inflammation systémique induite par l'infection à SARS-CoV-2 peut entraîner des manifestations cliniques similaires à celle de la prééclampsie sans la placentation anormale caractéristique (72,73).

Concernant les nouveau-nés infectés par le SARS-CoV-2, il n'est observé généralement que des symptômes légers voire inexistants. Mais, chez certains bébés, on a pu observer une

détresse respiratoire, une thrombocytopénie, une fonction hépatique altérée pouvant rarement entraîner la mort (74).

Une fièvre élevée n'est pas associée à un risque accru de malformation congénitale. En revanche, quelques données alertent sur un risque de troubles déficitaires de l'attention, liés à la neurotoxicité de l'hyperthermie, mais aussi sur l'IL-6, qui pourraient concerner les formes les plus graves. L'hypoxémie maternelle expose en outre au risque documenté de RCIU (43).

#### **II.2.4. Etude des placentas**

Plusieurs études ont rapporté bon nombre de différences histopathologiques dans les placentas de mères infectées par le SARS-CoV-2 par rapport à des placentas témoins non-infectés. Il a été observé des caractéristiques de mal-perfusion vasculaire maternelle et fœtale, induisant alors des deux côtés, des effets indésirables. Les changements histopathologiques observés reflétaient un état inflammatoire du placenta. On note notamment un infiltrat inflammatoire observé dans les villosités chorales placentaires, ce qui est similaire aux dommages observés dans les poumons de patients décédés de COVID-19 (14,75).

Une étude de 2006 portant sur l'histopathologie du placenta chez des mères ayant ou ayant eu le SARS-CoV, a permis d'étudier 7 placentas. Deux placentas de mères infectées durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse étaient normaux, inchangés par rapport à des placentas de mères non-infectées ; pour 2 placentas de mères infectées durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, il a été observé une vasculopathie thrombotique étendue du côté fœtal (FTV). Cette FTV peut être liée à une tendance thrombotique due au SARS et/ou à l'hypoxie placentaire. De plus, les nouveau-nés avaient des taux significativement plus élevés de RCIU et d'oligohydramnios. Enfin, pour les 3 placentas de mère ayant accouché au moment du stade aigu de leur infection au SARS-CoV, des dépôts de fibrine intervilloux et sous-chorionique ont été observés, ce qui peut être lié à des perturbations du flux sanguin placentaire maternel, dues à une hypoxie (76).

Une étude plus récente a étudié les placentas de mères infectées par le SARS-CoV-2 au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse sachant que toutes avaient présenté une maladie bénigne. Dans l'un des placentas, il a été mis en évidence un chorioangiome et dans un autre des infarctus multifocaux. Les 3 placentas présentaient différents degrés d'augmentation de la fibrine intervilloux ou sous-chorionique associée à une augmentation des nodules syncytiaux (77). Malgré une symptomatologie maternelle bénigne, l'infection semble bien impacter le placenta.

Par extension, on peut supposer que le moment de l'infection par le SARS-CoV-2 durant une grossesse conditionne les potentiels effets nocifs sur le placenta et donc les effets indésirables materno-fœtaux.

Un cas malheureusement intéressant est celui d'une femme enceinte en bonne santé, sans aucun trouble médical ni obstétrical, qui a été testée positive pour le SARS-CoV-2, asymptomatique à la 32<sup>ème</sup> semaine de sa grossesse. A la 35<sup>ème</sup> semaine de grossesse elle n'avait aucun symptôme physique mais le rythme fœtal était, lui, absent. Elle a accouché d'un bébé mort-né ne présentant aucune anomalie mais en revanche, 75% du placenta présentait une mal-perfusion vasculaire fœtale étendue et des infarctus parenchymateux (78).

On observe globalement une incidence plus élevée de mal-perfusion vasculaire fœtale pour les grossesses ayant été touchées par une infection par le SARS-CoV-2 : thrombose, mauvais développement du système vasculaire, dépôt de fibrine dans le système vasculaire fœtal situé

dans le placenta (38,79). De plus, on note une augmentation de rupture prématurée des membranes, pouvant entraîner une naissance prématurée (80).

Une étude comparative de femmes enceintes SARS-CoV-2 positives et SARS-CoV-2 négatives a été menée dans un hôpital de New-York, épice de la pandémie en mars 2020. Elle avait pour but d'évaluer les placentas, en décrivant leur histomorphologie selon les critères d'Amsterdam, en utilisant l'hybridation *in situ* pour le gène S codant pour la protéine spike et l'immunohistochimie pour l'anticorps monoclonal de cette protéine spike appelé 1A9. Il a été étudié 51 placentas du 3<sup>ème</sup> trimestre de femmes positives pour le SARS-CoV-2, et 25 placentas de femmes négatives. Il n'a été observé aucun changement histomorphologique spécifique lié au SARS-CoV-2 mais des preuves de mal-perfusion vasculaire materno-fœtale ont été identifiées. L'étude a conclu que les placentas des femmes positives étaient significativement plus susceptibles de présenter une agglutination villositaire et des thrombi sous-chorioniques, par rapport aux placentas de femmes négatives. Mais aucune preuve d'implication virale directe n'a été identifiée avec l'hybridation *in situ* et l'immunohistochimie (79).

Le placenta, élément clef de la communication materno-fœtale semble donc être impacté par une infection par le SARS-CoV-2, qu'elle soit symptomatique ou non, mais cela n'est pas prouvé. De plus, une infection au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse semble avoir plus d'incidence qu'au cours des trimestres précédents.

### II.2.5. L'ACE2

Comme vu précédemment, la protéine spike du SARS-CoV-2 se lie au récepteur membranaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour infecter la cellule hôte.

Le SARS-CoV-2 baisserait les niveaux d'ACE2 puisque le complexe protéine spike-ACE2 est dégradé par voie lysosomale, détruisant l'ACE2 et donc l'empêchant d'être excrétée au niveau de la surface cellulaire. Normalement, l'ACE2 est libérée dans la couche de liquide de surface des poumons et aurait un effet protecteur, donc en abaissant les niveaux d'ACE2 cet effet protecteur est réduit. On en conclut donc l'ambivalence de l'ACE2 : bien que nécessaire à l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte, son expression systémique globale et ses niveaux circulants ont paradoxalement un effet protecteur sur la gravité de la maladie (14).

Une étude récente a montré que les niveaux d'ACE2 étaient plus élevés chez les jeunes adultes et diminueraient avec l'âge. Des niveaux élevés d'ACE2 chez les jeunes pourraient expliquer leurs symptômes plus légers de la COVID-19, par effet protecteur des ACE2. Ainsi, il est émis l'hypothèse qu'une expression accrue d'ACE2 pourrait permettre un état inflammatoire inférieur (14).

Chez les enfants, on ajoute le fait que le système inflammatoire est immature impliquant une réaction des cytokines moins fortes. De plus, les récepteurs ACE2 sur les cellules épithéliales alvéolaires de type II des voies respiratoires inférieures peuvent être fonctionnellement immatures chez l'enfant, réduisant le risque d'infection par le SARS-CoV-2 (14).

Enfin, chez l'homme, cette diminution d'ACE2 en fonction de l'âge serait plus importante que chez la femme, expliquant le fait que la gravité de la COVID-19 soit plus élevée chez l'homme âgé (14).

D'autre part, le niveau d'ACE2 serait également affecté par les comorbidités. En effet, on observe des niveaux plus bas d'ACE2 chez les diabétiques de type II par exemple. On peut donc s'inquiéter pour les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel (14).

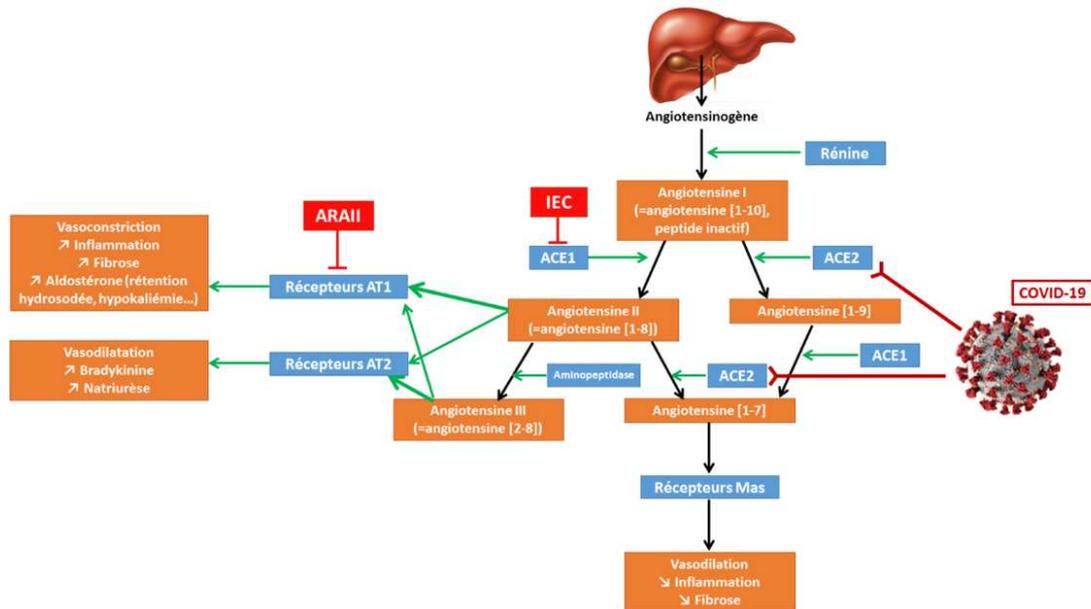


Figure 8 : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et COVID-19

(ARAI : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, Récepteurs AT1 : récepteurs de type 1 de l'angiotensine II, Récepteurs AT2 : récepteurs de type 2 de l'angiotensine II, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ACE1 : enzyme de conversion de l'angiotensine, ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II)

Source : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Les principaux symptômes d'une infection à SARS-CoV-2 sont compatibles avec une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), comme expliqué par la Figure 8. Le SARS-CoV-2 va se lier à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, une enzyme clé du SRAA. Par ce biais, le SARS-CoV-2 empêche la transformation d'Angiotensine I et II en Angiotensine qui est anti-inflammatoire, vasodilatatrice et anti-fibrotique. On observe donc une vasoconstriction, une inflammation, une fibrose : symptômes caractéristiques s'une infection par le SARS-CoV-2.

L'ACE2 conduit à la production d'angiotensine 1-7 qui conduit à une vasodilatation. A l'inverse, l'ACE ou ACE1 conduit à la production d'angiotensine II qui conduit à une vasoconstriction. Ces deux molécules, l'angiotensine 1-7 et l'angiotensine II, interagissent au sein d'une balance physiologiquement équilibrée mais qui peut pencher d'un côté ou de l'autre en cas de pathologie. C'est ce qui se passe en cas de SARS-CoV-2 : les niveaux d'ACE2 sont abaissés et donc la balance penche vers la vasoconstriction (81). Le virus, en utilisant l'ACE2, empêche l'élimination naturelle de l'angiotensine II. Cette accumulation d'angiotensine II pourrait entraîner une stimulation des récepteurs AT1R présents sur les lymphocytes TCD8 entraînant une libération de cytokines pouvant, en l'absence de régulation, entraîner un choc cytokinique.

Chez la femme enceinte, ce niveau d'ACE2 est variable durant la grossesse. En effet, les niveaux d'ACE2 dans le placenta sont les plus élevés en début de grossesse et diminuent entre le milieu et la fin de la grossesse, pour être faibles au 3<sup>ème</sup> trimestre mais plus élevés à terme, comme montré par l'analyse de prélèvements sur les placentas de femmes positives. Par ailleurs, une étude a montré que le sexe du fœtus influençait ce niveau : l'ACE2 circulant,

qui est partiellement sécrétée par le placenta, est plus élevée chez une femme portant un fœtus féminin que chez une femme portant un fœtus masculin (14).

Comme nous l'avons vu précédemment, les femmes enceintes atteintes de la COVID-19 présentent un risque majoritaire de développer une prééclampsie, caractérisée, entre autres, par une hypertension artérielle. Cela peut donc s'expliquer par les étapes suivantes : le SARS-COV-2 se lie à l'ACE2, l'ACE2 n'est plus disponible pour transformer les Angiotensines I et II en Angiotensine, cela implique donc une vasoconstriction et donc une hypertension artérielle.

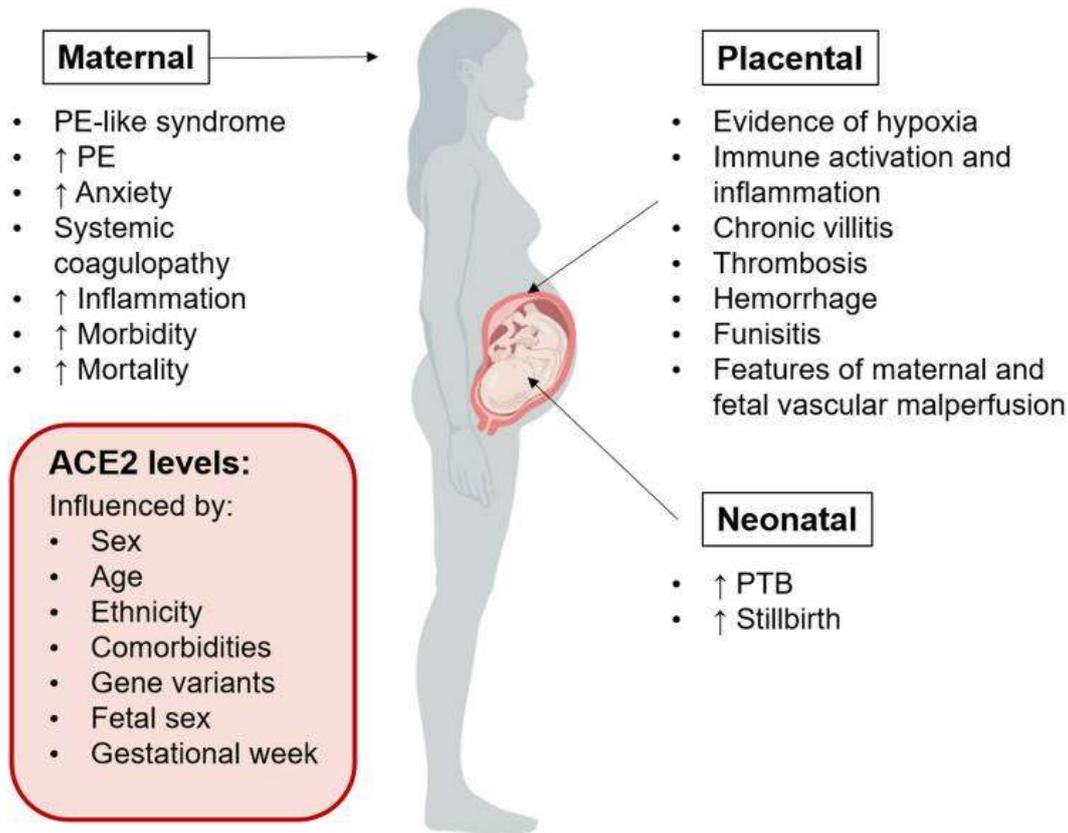


Figure 9 : Risques d'une infection par le SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et facteurs influençant le taux d'ACE2

PTB : preterm birth ou accouchement prématuré, PE : pré-éclampsie

Source : Covid-19 in pregnancy : What we know from the first year of the pandemic, A. Arthurs, T. Jankovic-Karasoulos et C. Trelford Roberts, Dec 2021

## II.2.6. Traitement chez la femme enceinte et, le cas échéant, chez le nouveau-né

En général, le diagnostic et la prise en charge clinique des personnes enceintes atteintes de COVID-19 sont similaires à ceux des personnes non-enceintes. La radiographie du thorax et/ou la tomodensitométrie (TDM) du thorax, si par ailleurs indiquées, doivent être effectuées puisque les doses de rayonnement sont faibles pour le fœtus (82).

La SMFM (Society for Maternal and Fetal Medicine) met à disposition un tableau récapitulatif sur les traitements de la COVID-19 chez la femme enceinte aux Etats-Unis (83).

Treatment	Type	Dosing regimens	Window of treatment	Adverse event (AE) rate	Relative risk reduction*	Pregnancy considerations
<b>Ritonavir (RTV)-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid)<sup>a</sup></b> Authorized under FDA EUA for the treatment of mild to moderate COVID-19 in high-risk individuals aged ≥12 years and weighing ≥40 kg	Antiviral	eGFR ≥60 mL/min: Nirmatrelvir 300 mg (two, 150-mg tablets) with RTV 100 mg (one, 100-mg tablet) twice daily for 5 days  eGFR ≥30 to 60 mL/min: Nirmatrelvir 150 mg (one, 150-mg tablet) with RTV 100 mg (one, 100-mg tablet) twice daily for 5 days	5 days from symptom onset	2% Paxlovid vs 4% placebo (GI effects [diarrhea, dysgeusia]; hypertension; myalgia; angioedema; hypersensitivity reaction)	88%	No human pregnancy data are available on nirmatrelvir. Ritonavir is used extensively in pregnancy with documented safety.  Extensive drug-drug interactions. Use with methergine may exacerbate vasoconstrictive effects. Use with caution with nifedipine.  Providers are encouraged to refer to <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/checker">https://www.covid19-druginteractions.org/checker</a> .
<b>Remdesivir (RDV)<sup>a</sup></b> Approved by the FDA for inpatient use in the treatment of COVID-19 in individuals aged ≥12 years and weighing ≥40kg	Antiviral	RDV 200 mg IV on Day 1, then RDV 100 mg IV once daily from Day 2  Total treatment: 3 days for nonhospitalized patients	7 days from symptom onset	42.3% RDV vs 46.3% placebo	87%	Documented use throughout the pandemic. It requires multiple IV infusions and can be logistically difficult.
<b>Bebtelovimab (BEB)<sup>b</sup></b> Authorized for the treatment of COVID-19 under FDA EUA in individuals aged ≥12 years and weighing ≥40kg	Monoclonal antibody	BEB 175 mg as an IV injection over at least 30 seconds	7 days from symptom onset	17% BEB vs 19% placebo	No human efficacy data; clinical data from Phase II trials	Limited data; generally considered safe
<b>Molnupiravir (MOV)<sup>b</sup></b> Authorized under FDA EUA for the treatment of mild to moderate COVID-19 in high-risk individuals aged ≥18 years	Antiviral	MOV 800 mg (four, 200-mg capsules) PO every 12 hours for 5 days	5 days from symptom onset	Any AE: 30.4% MOV vs 33% placebo  Serious AE: 7% vs 10% placebo	31%	Use only when ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid), sotrovimab, or remdesivir cannot be used.  The FDA EUA states that molnupiravir is not recommended for use in pregnant patients because fetal toxicity has been reported in animal studies of molnupiravir. However, when other therapies are not available, pregnant people with COVID-19 who are at high risk of progressing to severe disease may reasonably choose molnupiravir therapy after being fully informed of the risks, particularly if they are beyond the time of embryogenesis (ie, >10 weeks of gestation).  If prescribed for pregnant patients, it should be documented that the risks and benefits were discussed and that the patient chose this therapy. Pregnant patients should also be informed of the pregnancy surveillance programs.  During MOV treatment and for 4 days after the final dose, lactating people should not breastfeed their infants.

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; EUA, emergency use authorization; FDA, US Food & Drug Administration; IM, intramuscular; IV, intravenous; PO, orally; PrEP, pre-exposure prophylaxis;  
 \*Note: All trials were conducted in unvaccinated, nonhospitalized individuals at high risk for progression to severe-critical COVID-19.  
<sup>a</sup>The NIH Panel recommends the use of these therapies as a preferred treatment for COVID-19.  
<sup>b</sup>The NIH Panel recommends the use of these therapies as alternative treatments for COVID-19 ONLY when neither of the preferred therapies is available, feasible to use, or clinically appropriate.

Figure 10 : Traitements pour les femmes enceintes atteintes de COVID-19

Source : Society for Maternal Fetal Medicine

Par exemple, le traitement antiviral par le remdesivir (Veklury®) ne devrait pas être suspendu en cas de grossesse si la situation clinique de la femme justifie le traitement, car même si les données de sécurité sont limitées, elles sont rassurantes (pas de toxicité fœtale connue). En France, ce médicament a l'AMM dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, et, chez les adultes et les patients

pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (25,83,84).

Concernant le Paxlovid® (nirmatrelvir PF-07321332 + ritonavir), il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Aucun effet lié à PF-07321332 n'a été observé sur la morphologie du fœtus ou la viabilité embryo-fœtale, quelle que soit la dose testée dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez le rat ou le lapin. Cependant une diminution des poids fœtaux a été observée chez le lapin. D'autre part, les données animales concernant le ritonavir ont montré une toxicité sur la reproduction mais on note par ailleurs qu'un grand nombre de femmes enceintes ayant été exposées au ritonavir pendant leur grossesse n'ont pas montré d'augmentation du taux de malformations congénitales. En France, le Paxlovid® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, sauf si l'état clinique nécessite un traitement par Paxlovid®. Par précaution, on conseille aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant un traitement par Paxlovid® et jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement. De plus, l'allaitement doit être interrompu pendant ce traitement et jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement (24). En janvier 2023, l'OMS étend l'utilisation du Paxlovid® chez les femmes enceintes et allaitantes, en raison de ses bénéfices probables et du peu d'effets indésirables rapportés : « *Les femmes enceintes ou allaitantes atteintes d'une forme bénigne de la COVID-19 devraient consulter leur médecin pour déterminer si elles doivent prendre ou non ce médicament compte tenu de ses « avantages probables » et de l'absence de manifestations indésirables signalées* » (85).

Concernant le sotrovimab (Xevudy®), il n'existe pas non plus de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le sotrovimab est une immunoglobuline G (IgG) humaine, il existe par conséquent un risque potentiel de passage placentaire. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé en cours de grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus (30).

Concernant le tocilizumab (Roactemra®), il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. (27)

Le bebtelovimab et le molnupiravir n'ont quant à eux pas l'AMM en France.

Concernant la dexaméthasone, étant donné que le bénéfice de la réduction de la mortalité l'emporte sur le risque d'exposition aux stéroïdes pour ce traitement de courte durée, la SMFM (Society for Maternal and Fetal Medicine) recommande que ce traitement soit également proposé aux patientes enceintes atteintes de COVID-19 nécessitant de l'oxygène ou une ventilation mécanique (34,83).

Il y a d'autres options thérapeutiques qui sont en cours d'évaluation mais de nombreux essais cliniques excluent malheureusement les femmes enceintes.

La position ventrale est sans danger pendant la grossesse et peut être réalisée en toute sécurité avec quelques modifications possibles telles que le positionnement en position de décubitus latéral gauche (86)..

Le National Institutes of Health (NIH) et la Society for Maternal and Fetal Medicine (SMFM) élaborent et mettent régulièrement à jour les directives cliniques pour la prise en charge des patientes enceintes atteintes de la COVID-19. C'est une excellente source d'informations à jour (84,86).

### III. Vaccination anti-COVID-19 chez la femme enceinte

---

#### III.1. Point sur l'immunité

Concernant l'immunité après une infection par le SARS-CoV-2, les premiers anticorps circulants apparaissent entre J4 et J15 et le pic est atteint au bout de quelques semaines puis chute en quelques mois. La protection acquise semble très variable selon les sujets puisqu'on répertorie des réinfections quelques semaines/mois après une primo-infection (4).

En général on observe un très faible risque d'infection récurrente dans les 6 mois à 1 an après l'infection. Cependant on ne sait toujours pas quel niveau d'anticorps nous prémunit d'une infection récurrente. (15).

Concernant l'immunité après une infection par le SARS-CoV-2, les anticorps qui nous intéressent sont les anticorps neutralisants. Ces derniers sont capables de bloquer le virus pour empêcher le développement de la maladie. Ils sont produits 1 semaine après l'infection et atteignent un taux maximal entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine après l'infection. Ces anticorps semblent malheureusement décroître avec le temps mais les patients infectés conservent généralement une mémoire immunitaire stable pendant plusieurs mois, cette dernière reposant sur des lymphocytes B mémoires qui permettent de relancer la production d'anticorps en cas de nouveau contact avec le virus.

Les IgG sont un facteur majeur composant des anticorps neutralisants. Ces derniers déterminent l'effet antiviral et des preuves suggèrent que le taux plasmatique d'IgG spécifiques au moment du rétablissement correspond au niveau d'anticorps neutralisants (17).

Une réponse immunitaire développée face à une infection par le SARS-CoV-2 repose à la fois sur :

- L'immunité innée : immédiate et non spécifique de l'agent pathogène
- L'immunité adaptative : apparaissant quelques jours après l'infection, elle implique une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes cytotoxiques anti-SARS-CoV-2 et une réponse humorale médiée par la production d'anticorps : les immunoglobulines. Ces anticorps sont principalement dirigés contre la protéine Spike qui permet l'entrée du virus dans les cellules humaines. Mais il existe aussi des anticorps ciblant d'autres éléments du virus, par exemple la protéine de nucléocapside. Cependant, seuls les anticorps anti-spike sont neutralisants.

Les cas de réinfection sont nombreux, l'historique de ces années de pandémie nous montre que l'immunité naturelle ne nous permet malheureusement pas une protection totale et durable contre ce virus. Ce fait est fréquemment observé avec d'autres virus respiratoires. L'INSERM explique ceci, d'une part par des mutations du virus qui l'aident à échapper aux anticorps déjà présents, et d'autre part par le fait que nos anticorps sont majoritairement présents dans notre circulation sanguine alors que le nez, porte d'entrée de ce virus, n'est que peu irrigué et donc peu accessible aux anticorps produits lors d'une précédente infection ou d'une vaccination. Face à ce dernier argument, il faut préciser qu'au niveau des muqueuses nasales se trouvent des IgA sécrétoires, des anticorps qui jouent un rôle clef dans le système immunitaire des muqueuses.

Les vaccins permettent d'induire une réponse immunitaire neutralisante contre la protéine Spike, protégeant avec une grande efficacité des formes sévères de la maladie. Mais cette efficacité dépend en outre du variant.

### III.2. Les différents vaccins

L'ANSM regroupe dans le tableau suivant les différents vaccins disponibles en France et leur mode d'action (87) :

Vaccin	Indication	Description	Disponibilité
Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech)	Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.	Comirnaty contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID-19. Comirnaty ne contient pas le virus lui-même et ne peut provoquer la COVID-19.	Disponible
Comirnaty pédiatrique (5-11 ans) [Pfizer & BioNTech]	Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention du Covid-19 causé par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 5 à 11 ans.	Comirnaty contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque le Covid-19. Comirnaty ne contient pas le virus lui-même et ne peut provoquer le Covid-19.	Disponible
Comirnaty adulte prêt à l'emploi (Pfizer & BioNTech)	Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention du Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.	Comirnaty contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque le Covid-19. Comirnaty ne contient pas le virus lui-même et ne peut provoquer le Covid-19.	Disponible
Jcovden (Janssen)	Jcovden est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir le Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	Covid-19 Vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]), vecteur viral Ad26 exprimant la protéine S, non répliquatif.  Jcovden est constitué d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié de façon à contenir le gène permettant de produire une protéine présente sur le SARS-CoV-2. Jcovden ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer le Covid-19.	Disponible
Vaxzevria (AstraZeneca)	Le COVID-19 Vaccine AstraZeneca est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir le Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	Vaxzevria (ChAdOx1-S [recombinant]), vecteur d'adénovirus simien exprimant la protéine S, non répliquatif.  Vaxzevria est constitué d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié de façon à contenir le gène permettant de produire une protéine du SARS-CoV-2. Vaxzevria ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer le COVID-19.	Disponible
Covid-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva	Le Covid-19 Vaccine Valneva est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir le Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans.	Virus SARS-CoV-2 inactivé. Le vaccin contient des particules entières de la souche originale du SARS-CoV-2 (le virus à l'origine de la Covid-19), laquelle a été inactivée (tuée) et ne peut provoquer la maladie.	Non disponible
Nuvaxovid (Novavax)	Nuvaxovid est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	Nuvaxovid contient une version d'une protéine présente à la surface du SARS-CoV-2 (la protéine de spicule, «Spike»), qui a été produite en laboratoire. Il contient également un «adjuvant», une substance qui contribue à renforcer les réponses immunitaires au vaccin.	Disponible
Spikevax (Moderna)	Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus.	Covid-19 Vaccine Moderna contient une molécule appelée ARN messenger (ARNm) contenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque le Covid-19. Covid-19 Vaccine Moderna ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer le Covid-19.	Disponible
VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)	VidPrevtyn Beta est indiqué en rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19	VidPrevtyn Beta contient une version d'une protéine présente à la surface du SARS-CoV-2 (la protéine Spike du virus qui provoque la Covid-19), qui a été produite en laboratoire.	Bientôt disponible

Figure 11 : Vaccins contre la COVID-19 disponibles en France

Source : Dossier thématique de l'ANSM « Vaccins contre la COVID-19 », mis à jour le 13/09/2022

Le vaccin VLA2001<sup>®</sup> du laboratoire Valneva a obtenu le 24 juin 2022 une AMM européenne pour la primovaccination contre la COVID-19 des adultes de 18 à 50 ans. Cependant, en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas l'utilisation de ce vaccin dans la stratégie de primovaccination actuelle. Les justifications de cette décision reposent sur l'absence de données d'efficacité clinique suffisantes pour ce vaccin, et notamment contre les variants actuellement en circulation. De plus, il existe déjà de nombreux vaccins disponibles en France pour les personnes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas bénéficier d'un vaccin à ARNm. Cette décision pourra être réétudiée si sont fournies des données d'efficacité similaires sur les sous-lignées du variant Omicron à ceux des vaccins actuellement utilisés en France (88).

L'ANSM fournit également un tableau des équivalences des différents vaccins utilisés dans différents pays, ce qui peut nous aider à comprendre et à compléter un schéma vaccinal commencé dans un autre pays (87).

Le schéma vaccinal initial correspond à 2 doses espacées de 4 à 12 semaines selon le vaccin. La protection diminuant avec le temps, il est nécessaire d'effectuer une dose de rappel 4 à 6

mois après la fin du schéma vaccinal initial. Cette dernière permet un renforcement de la réponse immunitaire et augmente sa durabilité dans le temps.

Les deux principaux types de vaccins retrouvés sont les vaccins à ARN messager et les vaccins à vecteur viral. Le schéma suivant nous montre leurs différences de fabrication et de mode d'action. La différence notable entre les deux est que l'ARNm pénètre dans la cellule mais reste dans le cytoplasme alors que l'ADN du vecteur viral entre lui dans le noyau de la cellule (87).

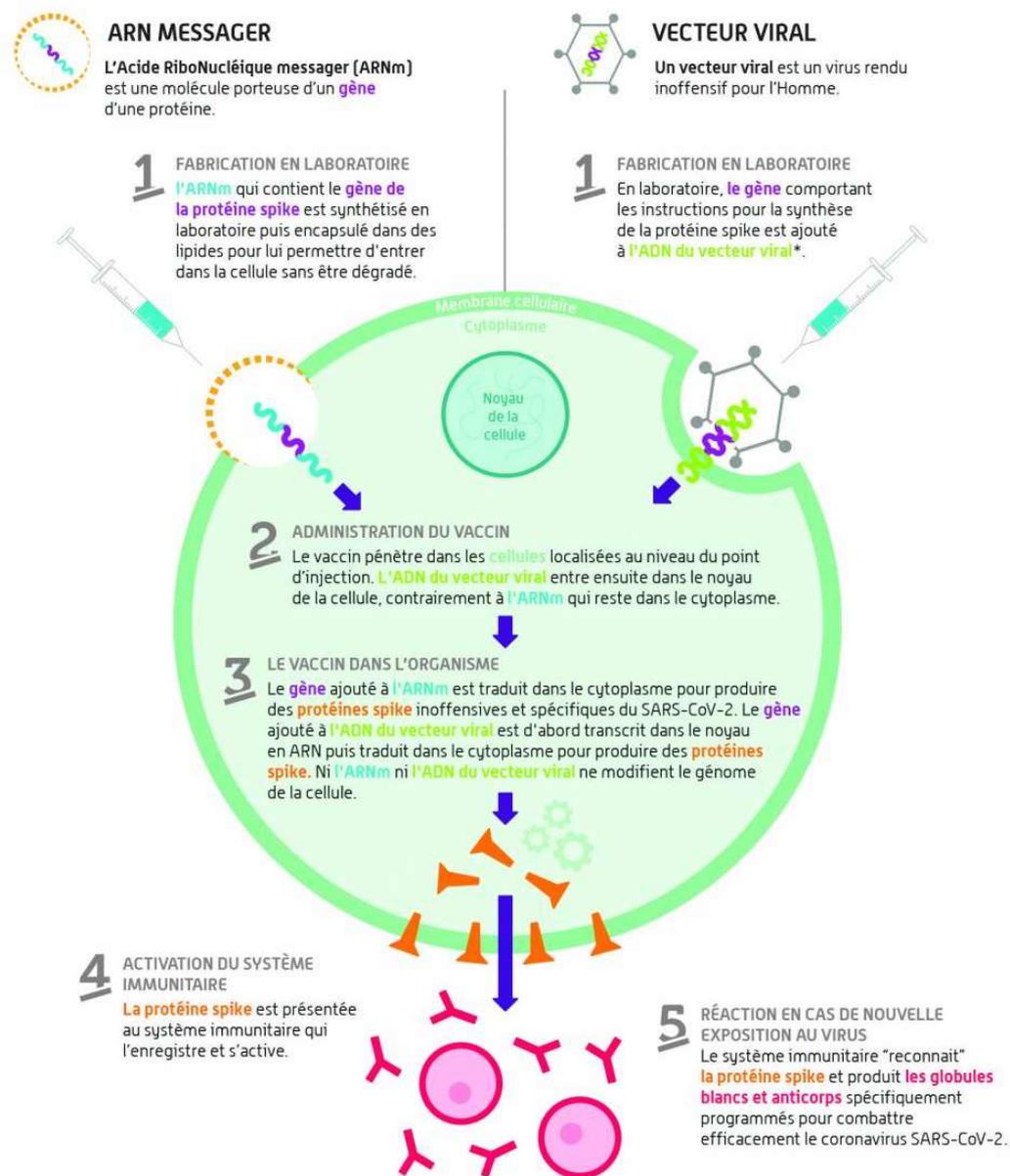


Figure 12 : Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral contre la COVID-19  
Source : Dossier thématique de l'ANSM « Vaccins contre la COVID-19 », mis à jour le 13/09/2022

### III.3. La vaccination chez la femme enceinte

Les femmes enceintes ont donc une probabilité supérieure de développer une forme grave de COVID-19 et ce notamment au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, et d'autant plus qu'elles présentent d'autres facteurs de risque associés. Au vu de ce risque et de l'excellent profil de tolérance du vaccin, la vaccination est donc particulièrement recommandée chez les femmes enceintes (6).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est rassurante sur la sécurité de cette vaccination. C'est en collaboration avec les Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), qu'elle a effectué une surveillance renforcée de la vaccination anti-COVID-19 (89).

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) est une source facilement consultable qui informe également de la sûreté de la vaccination anti-COVID-19 chez la femme enceinte (90).

Premièrement, les vaccins à ARNm : COMIRNATY® (Pfizer&BioNTech) et SPIKEVAX® (Moderna), qu'ils soient monovalents ou bivalents, sont composés d'ARN messagers non réplicatifs codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, encapsulés dans des nanoparticules lipidiques. Les données les concernant sont rassurantes, on ne note pas d'augmentation du risque de malformations, pas d'effets sur le fœtus ou sur le nouveau-né, ni d'augmentation du risque de fausse couche. Après vaccination de la mère, les anticorps vont passer le placenta et on observera, chez les nouveau-nés, des concentrations qui sont corrélées à celles de la mère.

Deuxièmement, les vaccins à vecteur viral : VAXZEVRIA® (AstraZeneca Oxford) et JCOVDEN® (Janssen), sont, eux, destinés aux plus de 50 ans et sont composés d'un adénovirus non réplicatif (vecteur viral) qui contient le gène codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 aussi. Les essais cliniques n'ont montré aucune tératogénicité ni fœtotoxicité chez l'animal. Les données concernant les grossesses exposées sont très peu nombreuses mais n'ont déclenché aucun signal à ce jour.

Il y a deux éléments à prendre en compte. Premièrement les femmes enceintes sont un groupe de personnes à risque de COVID-19 sévère, et deuxièmement ces deux types de vaccins sont dépourvus de pouvoir infectant. On en conclut donc qu'une vaccination chez une femme enceinte doit être recommandée et ne doit conférer aucune crainte d'infection embryo-fœtale au SARS-CoV-2.

Les recommandations du CRAT sont les suivantes :

- En prévision d'une grossesse : il n'y a pas de délai à respecter entre une vaccination anti-COVID-19 et le début d'une grossesse.
- Pour une injection en cours de grossesse ou lors de la découverte d'une grossesse après une injection : il n'y pas de risques embryo-fœtaux des vaccins anti-COVID-19, la poursuite du schéma vaccinal est possible quel que soit le terme.
- Au cours de l'allaitement : ces vaccins sont dépourvus de pouvoir infectant donc l'enfant allaité ne risque pas d'être infecté par le SARS-CoV-2 par un vaccin injecté à sa mère. Le CRAT nous informe qu'aucun événement particulier n'a été rapporté chez les 4000 enfants allaités de mères vaccinées par un vaccin à ARNm. Donc la vaccination par ces deux types de vaccin est complètement possible chez une femme allaitante.

En France, les vaccins recommandés chez les femmes enceintes sont les vaccins à ARN messagers. Il faut comprendre que l'ARNm, le principe actif du vaccin utilisé chez la femme enceinte, est éliminé par l'organisme de la mère quelques jours après l'injection et il est important de noter que pendant ce temps-là il ne peut pas traverser le placenta et donc atteindre le fœtus. La protection du fœtus est permise par un passage placentaire des anticorps produits par la mère en réponse au vaccin. Donc une mère vaccinée permet une protection contre la COVID-19 à son enfant dès la naissance et pendant les premiers mois de sa vie (66).

Pour conclure, les femmes enceintes se faisant vacciner transmettent des anticorps au fœtus et protègent ainsi le nouveau-né contre le virus. Cette vaccination anti-COVID-19 est recommandée dès le 1<sup>er</sup> trimestre. Des études réalisées n'ont montré aucun surrisque de la vaccination pour les femmes enceintes ni pour leur bébé, peu importe le stade de la grossesse (66).

Face aux nombreuses rumeurs circulantes sur la vaccination, le site internet Infovac France est une plateforme sûre d'informations sur la vaccination. Au-delà de bulletins d'information fréquents concernant la pandémie, Infovac recense également un grand abécédaire de questions-réponses les plus fréquentes sur la vaccination anti-COVID-19 (91).

### III.4. Retour sur les recommandations de vaccination chez la femme enceinte au cours de la pandémie

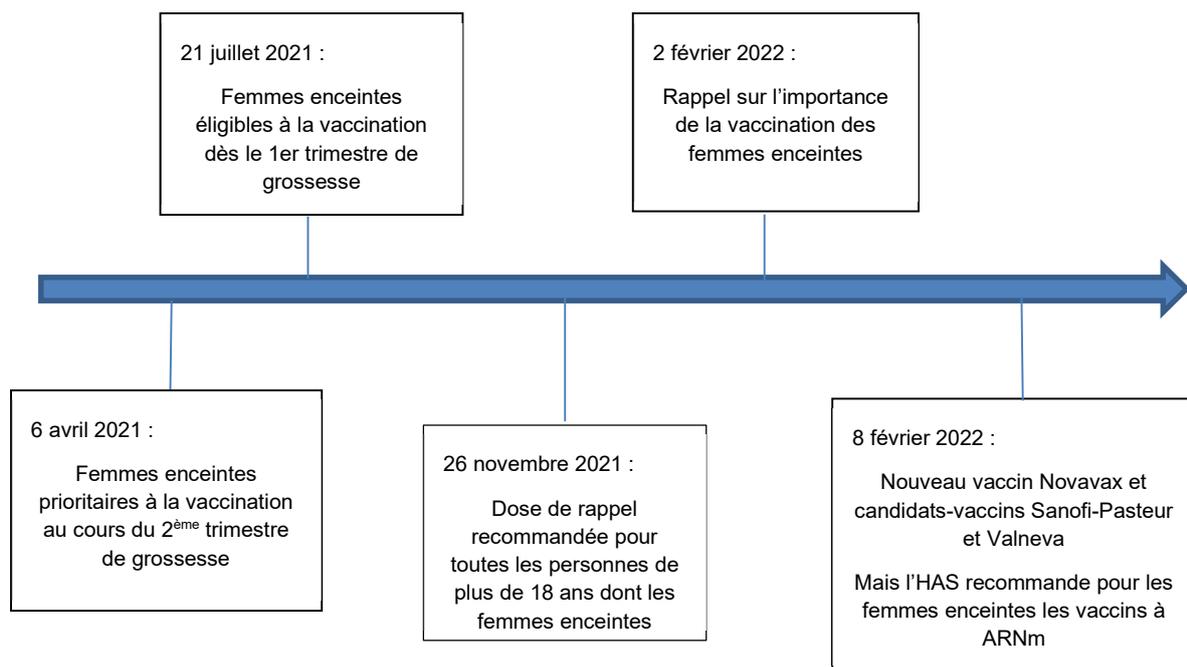


Figure 13 : Les dates-clés des recommandations de vaccination chez la femme enceinte au cours de la pandémie

Source : ANSM

Le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a tenu durant cette pandémie une place importante. Il a conseillé le Gouvernement sur les aspects scientifiques, médicaux et sociétaux de la conception et mise en œuvre de la politique vaccinale, en lien avec les autorités

sanitaires compétentes. Il a ainsi contribué à la communication de la campagne de vaccination (92).

- Avis du 6 avril 2021 : Elargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19 (mis à jour du 7 mai 2021) (93)

*« Dans la lignée des recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale recommande la vaccination de toutes les femmes enceintes – avec ou sans comorbidités – contre la Covid-19, et ce à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse »*

- Cette décision s'est basée sur plusieurs publications scientifiques qui ont mis en évidence le sur-risque représenté par la grossesse pour les formes sévères de la COVID-19, qui est par ailleurs d'autant plus important s'il existe une ou des comorbidités chez cette femme enceinte.
- Il ne semblait pas exister de raison d'exclure les femmes enceintes de cette vaccination puisque les vaccins n'étaient pas des vaccins vivants et les études chez l'animal n'avaient pas montré d'effet tératogène ni d'effet sur la reproduction. L'ARNm des vaccins est par ailleurs rapidement dégradé par les cellules humaines et ne rentre pas dans les noyaux.
- Cet avis a été complété par un avis de l'HAS le 2 mars 2021 (94) :

*Pour les femmes enceintes, l'HAS rappelle que « l'administration des vaccins contre la COVID-19 chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination. »*

- Avis du 21 juillet 2021 : Vaccination des femmes enceintes dès le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (mise à jour du 13 septembre 2021) (95)
  - Aucun argument ne permettant de considérer qu'une vaccination plus précoce présentait un danger pour l'embryon/fœtus, la vaccination chez la femme enceinte est alors devenue possible au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.
- Avis du 19 novembre 2021 relatif au rappel en population générale (96)
  - Compte tenu de la bonne tolérance au vaccin et des risques inhérents de la maladie pour les femmes enceintes, l'indication de rappel est étendue à cette population.
  - Une dose de rappel est donc proposée aux femmes enceintes de 18 ans et plus, comme l'a recommandé le Conseil national des gynécologues et obstétriciens français dans son avis du 17 novembre 2021 (97).
- Avis du 2 février 2022 : Renforcement de la vaccination des femmes enceintes (98)

*« De nouvelles études en vie réelle confirment que les femmes enceintes non-vaccinées sont particulièrement à risque en cas d'infection COVID-19 et que les risques concernent*

*à la fois les femmes elles-mêmes et leurs nouveau-nés. De nouvelles études confirment également que la vaccination des femmes enceintes est sûre et efficace. »*

- Cet avis insiste sur la nécessité d'une vaccination complète chez les femmes enceintes c'est-à-dire 2 doses de primo-vaccination et un rappel, et ce quel que soit leur âge et le trimestre de la grossesse et d'autant plus s'il y a des comorbidités. De plus, ceci s'applique également aux femmes ayant un désir de grossesse.
- Avis du 8 février 2022 : Place du nouveau vaccin Novavax® et des candidats-vaccins Sanofi-Pasteur et Valneva dans les campagnes de vaccination actuelles (99)
  - Dans l'attente de données supplémentaires, Novavax® n'est pas recommandé chez la femme enceinte.
  - L'HAS continue de recommander les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) pour la vaccination des femmes enceintes.

### **III.5. Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes – CRPV de Lyon – CRPV de Toulouse**

Les premières données sur l'utilisation des vaccins à ARNm ayant été très rassurantes, elles ont permis de recommander leur utilisation dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Mais afin d'approfondir ces données et pour analyser les risques des vaccins, il a été mis en place par l'ANSM, en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance, une étude observationnelle coordonnée par les centres de pharmacovigilance de Lyon et de Toulouse. L'étude « Covacpreg » est une étude de cohorte prospective qui évalue à tout moment de leur grossesse les éventuels effets indésirables des vaccins chez les femmes enceintes et leur futur enfant. Les inclusions ont été clôturées le 2 mai 2022 et les résultats n'ont pas encore été publiés (89).

Les centres de pharmacovigilance en charge du suivi spécifique des femmes enceintes analysent les nouvelles études dès publication dans la littérature scientifique, en complément des déclarations de pharmacovigilance reçues. Au niveau européen, les données sont également revues périodiquement.

Nous allons présenter l'enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes menée par les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon et de Toulouse. Il a été publié un total de 10 rapports s'étalant périodiquement sur la période du 27 décembre 2020 au 21 avril 2022 (100). L'intégralité de ces rapports est disponible sur le site de l'ANSM. (89)

L'objectif d'un suivi de pharmacovigilance est l'analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables d'un médicament, déclarés par des patients ou des professionnels de santé et qui surviennent en dehors des essais cliniques. Après analyse chronologique, sémiologique et pharmacologique, ces déclarations sont enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Le but est d'identifier des effets indésirables inattendus, que ce soit en terme de nouveauté ou de gravité, afin d'émettre des signaux, voire de prendre des mesures de réduction de risque. La surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19 a demandé une grande organisation. Ce sont les CRPV de Lyon et de Toulouse qui assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés chez la femme enceinte et allaitante avec l'ensemble des vaccins contre la COVID-19.

Concernant le périmètre de cette enquête, les cas analysés concernent les effets indésirables sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus/nouveau-né ou la patiente. Les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques des cas déclarés chez la femme enceinte et allaitante peuvent permettre d'écarter un événement indésirable observé qui serait lié à une autre cause que le vaccin. Les vaccins concernés par ce suivi sont l'ensemble des vaccins contre la COVID-19 disponibles en France.

Compte tenu d'un très faible nombre de cas provenant 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 BNPV à partir du 15 juin 2021.

Les critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM sont les suivants :

- 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 21/04/2022
- 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. Au sein du dernier rapport en date, l'ANSM annonce qu'au vu de la stabilité des résultats au cours des dernières semaines de ce rapport, la publication des rapports sera désormais trimestrielle. La surveillance de pharmacovigilance sur la sécurité des vaccins demeure active.

Les résultats suivants proviennent du dernier rapport en date, le rapport n°10, cumulant les données s'étalant sur la période du 27/12/2020 au 21/04/22 (100).

### III.5.1. Résultats « Cas grossesse »

Tableau 1 : Données générales des cas « grossesse »

	Sur la période	Cumulatif	%
<b>Cas grossesse</b>			
Nb total de cas grossesse	<b>121</b>	<b>709</b>	
Nombre de cas graves	90	499	70%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	51	369	52%
PS	70	340	48%

Tableau 2 : Nombre de cas « grossesse » par vaccin

Vaccin	Sur la période	Cumulatif	%
Comirnaty® Pfizer-BioNTech	<b>107</b>	599	84%
Vaxzevria® Astrazeneca	2	18	2%
Spikevax® Moderna	<b>17</b>	97	14%
Covid-19 Vaccine Janssen	1	1	-
<b>Total</b>	<b>127</b>	<b>715</b>	<b>100%</b>

On recense au total 709 notifications d'effets indésirables « grossesse » enregistrées dans la BNPV, sur la période du 27/12/2020 au 21/04/2022. Sur ces 709 notifications, 499 étaient des cas graves, 369 déclarés par les patients eux-mêmes et 340 par des professionnels de santé (Tableau 1).

Environ 84,5% (599/709) des cas rapportés concernaient Comirnaty®, ce qui s'explique par le fait que Comirnaty® était le vaccin le plus utilisé car conseillé pour cette population. En ce qui concerne Spikevax®, on dénombre 97 cas grossesse enregistrés dans la BNPV avec 166 effets indésirables listés (Tableau 2).

### III.5.1.1. Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse

- Concernant le vaccin Comirnaty® :

On note 599 notifications d'effets indésirables « grossesse » rapportés dont 256 (soit 42,7%) d'interruptions de grossesse : 228 fausses couches spontanées (FCS), 20 morts *in utero* (MIU) et 8 grossesses extra-utérines (GEU). Une fausse couche est une interruption spontanée de grossesse qui survient au cours des 20 premières semaines de grossesse (101). Une mort *in utero* est le décès d'un fœtus après 20 semaines de grossesse (102). Une grossesse extra-utérine est définie par toute grossesse dont l'ovule fécondé s'implante et se développe en dehors de l'endomètre tapissant la cavité utérine (103).

Concernant les 228 FCS, 185 ont eu lieu entre 2 et 22 SA, le délai moyen d'apparition était de 23 jours suivant la vaccination, mais cela pouvait varier de 0 à 267 jours (informations manquantes pour 2 cas). Quasiment 50% d'entre elles sont survenues dans les 2 semaines suivant la vaccination.

Il est à noter que dans 25% des cas (58 cas sur 228), il y avait au moins un facteur de risque précisé tel que :

- Un âge > 35 ans
- Un ou des antécédent(s) de fausse couche spontanée
- Un traitement contre l'infertilité
- Une maladie de Crohn
- Une grossesse gémellaire
- Une endométriose
- Une obésité associée

Pour les 170 cas restants soit il n'y avait pas de facteur de risque, soit ils n'étaient tout simplement pas connus.

Concernant le schéma vaccinal, l'effet indésirable FCS faisait suite à la 1<sup>ère</sup> dose (D1) dans 44% des cas, à une 2<sup>ème</sup> dose (D2) dans 43% des cas, à une dose de rappel (R1) dans 10% des cas et le rang vaccinal n'était pas précisé dans 3% des cas.

- Concernant le vaccin Spikevax<sup>®</sup> :

On note 97 cas « grossesse » rapportés dont 39 (soit 41,2%) d'interruptions de grossesse : 30 FCS, 7 MIU et 2 GEU. Pour 1 des cas il y avait 2 effets indésirables listés.

Concernant les 30 FCS, 26 sont survenues entre 2 et 16 SA (4 données manquantes), le délai moyen d'apparition était de 25 jours mais cela pouvait varier de 1 à 121 jours. Dans 10 cas sur 30 soit 33%, il y avait un facteur de risque de FCS associé tel qu'un âge <35ans, des antécédents de FCS, un traitement contre l'infertilité ou encore une hypertension artérielle.

Concernant le schéma vaccinal, l'effet indésirable FCS faisait suite à la 1<sup>ère</sup> dose (D1) dans 33% des cas, à une 2<sup>ème</sup> dose (D2) dans 50% des cas, à une dose de rappel (R1) dans 17% des cas.

- Discussion des CRPV sur ces résultats

Tout d'abord, il est normal que la majorité des notifications concerne le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> puisqu'il fait partie des vaccins qui sont recommandés chez les femmes enceintes et qu'il est plus utilisé que Spikevax<sup>®</sup>.

Dans cette catégorie de cas « grossesse », les effets indésirables les plus fréquents sont les FCS mais il faut préciser qu'il s'agit d'un évènement très fréquent en population générale, les chiffres varient de 12 à 20% selon les études. Il faut également prendre en compte qu'il existait souvent des facteurs de risque de FCS associés tels que l'obésité, les antécédents de FCS et un âge >35ans. Deux études récentes (104,105) ne retrouvent pas de surrisque de fausse couche associé à la vaccination par vaccins ARNm comparativement à la population générale.

Concernant les morts in utero, elles surviennent en population générale lors d'1 à 3 grossesses sur 1000. Sur la période du suivi, il a été recensé un total de 27 cas, 20 avec Comirnaty<sup>®</sup> et 7 avec Spikevax<sup>®</sup>. Il est difficile d'établir un possible lien avec une vaccination.

On note également 33 notifications d'anomalies congénitales avec Comirnaty<sup>®</sup>. Cet effet n'est pas attendu et les études publiées ne montrent pas de données inquiétantes à ce niveau-là. Le lien reste également difficile à prouver.

### **III.5.1.2. Effets indésirables chez le fœtus/nouveau-né**

- Concernant le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> :

Sur les 599 cas « grossesse », on dénombre 73 effets indésirables listés apparus chez le fœtus/nouveau-né. D'une part, 34 de ces effets indésirables concernaient des pathologies telles qu'une naissance prématurée, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez le nouveau-né ou encore un retard de croissance intra-utérin (RCIU). D'autre part, 39 de ces effets indésirables concernaient une anomalie congénitale telle qu'une malformation cérébrale, cardiaque ou rénale.

- Concernant le vaccin Spikevax<sup>®</sup> :

Sur les 97 cas « grossesse », 4 étaient des effets indésirables apparus chez le fœtus/nouveau-né.

- Discussion des CRPV sur ces résultats :

Le risque de malformations est de 2 à 3% en population générale. Les études publiées à ce jour ne rapportent pas de données inquiétantes concernant ce risque. Par ailleurs, pour 3 des cas, la chronologie n'est pas compatible avec le rôle du vaccin.

### III.5.1.3. Effets indésirables chez la mère

- Concernant le vaccin Comirnaty®

579 effets indésirables ont été rapportés chez la mère, dont 207 considérés graves. Les effets indésirables répertoriés sont les suivants (Tableau 3) :

Tableau 3 : Effets indésirables chez la mère après vaccination par Comirnaty®

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

Certains effets indésirables de type grave sont soumis à discussion :

→ Effets indésirables graves thromboemboliques : 13 cas recensés dont 7 embolies pulmonaires, 4 thromboses veineuses profondes et 2 thrombophlébites veineuses cérébrales. Il faut par ailleurs prendre en compte les modifications physiologiques de la coagulation lors d'une grossesse qui augmentent le risque thromboembolique et ce, surtout en fin de grossesse et en post-partum. Une étude de type cas/témoins a montré que le risque thromboembolique était multiplié par 5 pendant la grossesse (surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre) et par 60 au cours des 3 premiers mois suivant la naissance (106). Sur ces 13 cas, 5 étaient associés à des facteurs

de risque tels qu'un alitement prolongé, un diabète, des pathologies héréditaires et auto-immunes ou encore une obésité. Il est précisé que pour 3 des cas la chronologie n'est pas en adéquation avec la vaccination.

→ Effets indésirables graves « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » : 25 de type contractions utérines, 11 métrorragies, 8 HELLP syndrome. Parmi les 25 cas de contractions utérines, la chronologie était compatible pour 17 d'entre eux : apparition en 30 minutes à 72 heures puis régression dans les 3 jours pour 11 des cas. Le lien entre vaccination et métrorragies n'a pas été établi mais ce type d'effet doit être surveillé. Concernant les cas d'HELLP syndrome, dans 4 des 8 cas le délai était trop court et donc incompatible car c'est une pathologie d'installation progressive, et dans 3 des cas il y avait un facteur de risque associé (obésité, métrorragies début de grossesse). A ce jour il n'y a donc pas de signal mais cet effet doit être également surveillé.

→ Effets indésirables graves « affections vasculaires » : 10 cas graves dont un cas d'amaurose transitoire avec hémorragie rétinienne 2 heures après la vaccination.

→ Effets indésirables cardio-vasculaires autres : 8 cas de tachycardie dont 4 graves mais aussi 7 cas d'hypertension artérielle dont 5 graves, pouvant conduire à une pré-éclampsie.

- Concernant le vaccin Spikevax® :

Au total, 122 effets indésirables ont été rapportés chez la mère, dont 39 considérés comme graves. Les effets indésirables répertoriés sont les suivants (Tableau 4) :

Tableau 4 : Effets indésirables chez la mère après vaccination par Spikevax®

SOC	EI cumulés d'effets indésirables chez la mère		
	EI non graves	EI graves	Total
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	33	7	40
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	15	19
Affections des organes de reproduction et du sein	7	4	11
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	0	9
Affections gastro-intestinales	8	0	8
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4	3	7
Affections du système nerveux	5	1	6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	2	6
Affections cardiaques	0	5	5
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	2	3
Affections du système immunitaire	2	0	2
Affections psychiatriques	2	0	2
Infections et infestations	2	0	2
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Investigations	1	0	1
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>39</b>	<b>122</b>

Parmi les cas graves on retrouve : 4 cas graves de type « affections cardiaques » dont 3 cas de péricardites et 1 cas de myocardite, 1 cas grave de type « thromboembolique » et 15 cas

graves de type « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » parmi lesquels 8 cas de contractions utérines et 7 cas de métrorragies.

- Discussion des CRPV sur ces résultats

Concernant les cas de métrorragies, 18 cas ont été recensés dont 11 avec Comirnaty® et 7 avec Spikevax®. Dans 12 cas sur 18, la chronologie (délai d'apparition, évolution) était compatible avec le rôle du vaccin et une réintroduction était positive dans 3 des cas. Même si le lien entre vaccination et métrorragies n'est pas établi, ces effets sont également rapportés en population générale et font donc l'objet d'une surveillance.

L'HELPP syndrome se produit dans 0,5 à 0,9% des grossesses en population générale, la plupart du temps précédé d'une prééclampsie, ce syndrome associe thrombopénie, cytolysse hépatique et hémolyse. Les causes et mécanismes restent méconnus. On dénombre 8 cas avec Comirnaty® mais ces cas sont malheureusement pauvres en information concernant les antécédents des patientes et les données cliniques. Le délai d'apparition semble incompatible dans 4 cas car trop court lorsque l'on prend en compte l'installation progressive de ce syndrome, généralement diagnostiqué entre 24 et 39 SA. A ce jour cet effet est bien évidemment surveillé mais il n'y a pas de signal.

- Focus sur les contractions utérines :

Concernant les contractions utérines, les CRPV de Lyon et Toulouse ont réalisé, avec l'expertise de la maternité des Hospices Civils de Lyon, une analyse des cas de contractions utérines post-vaccination COVID-19 chez les femmes enceintes sur la période du 08/10/2020 au 06/01/22 (107).

Les contractions utérines sont des phénomènes fréquents au cours de la grossesse et en particulier au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. Ces contractions pouvant conduire à un accouchement prématuré, sont des effets à surveiller.

Parmi les principales causes à l'origine de contractions utérines on retrouve :

- L'âge : <18ans ou >35ans
- Tabac ou autres toxiques
- Un travail pénible
- Des grossesses multiples ou rapprochées
- Un long trajet
- Malformations utérines
- Antécédents de contractions
- Mais aussi des infections urinaires ou vaginales.

Sur cette période du 08/10/2020 au 06/01/2022, 29 cas de contractions utérines post-vaccination ont été recensés donc 24 après une vaccination par Comirnaty® et 5 par Spikevax®.

Au sein des 24 cas Comirnaty®, 4 cas n'avaient pas une chronologie compatible alors que 13 cas avaient une chronologie très compatible avec le rôle du vaccin : survenue dans les 3 jours post-vaccination avec une régression dans les 4 jours, et de plus, aucun facteur de risque de contraction n'avait été notifié. Il faut toutefois noter que les notifications étaient succinctes et que 4 des 24 cas étaient associés à un ou des facteurs de risque. Pour 2 des cas, le

Camille RODDE | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

phénomène est survenu à 37 et 38 SA, période proche de l'accouchement, cela peut donc être physiologique et non causé par le vaccin. Un seul cas à évolution défavorable a été recensé : apparition 6 jours après la vaccination (plus tardif que la majorité des cas) avec une évolution fatale par un accouchement à 22 SA et mort néonatale. Des informations supplémentaires ont été demandées pour ce dernier cas. Enfin, parmi ces 24 cas, 9 mères ont nécessité une hospitalisation et 7 ont reçu un traitement tocolytique.

Au sein des 5 cas Spikevax®, 3 cas avaient une chronologie très compatible et aucun facteur de risque notifié. Un des cas est survenu à 37 SA avec une possible survenue physiologique de contractions, donc le vaccin pourrait ne pas en être responsable. On recense tout de même un cas avec une anomalie du rythme cardiaque fœtal associé aux contractions 24h après la vaccination qui a conduit à une césarienne d'urgence à 33 SA, avec une évolution heureusement favorable. Parmi ces 5 cas, 2 mères ont nécessité une hospitalisation et une a reçu un traitement tocolytique.

Une étude portant sur 539 femmes enceintes vaccinées a rapporté des taux de contractions utérines de près de 1,3% après la 1<sup>ère</sup> dose (D1) et d'environ 6,4% après la 2<sup>ème</sup> dose (D2), soit presque six fois plus (108). Une autre étude reposant sur un auto-questionnaire a quant à elle comparé les effets indésirables au cours de la grossesse de 202 femmes enceintes vaccinées et 104 femmes enceintes non-vaccinées. Une augmentation de risque de contractions n'a pas été observée chez les vaccinées par rapport au non-vaccinées (109). Il faut par ailleurs prendre en compte que ces deux études ne sont pas robustes méthodologiquement et que les effectifs sont trop faibles pour étudier cet effet indésirable. En revanche, une étude portant sur un grand nombre de femmes enceintes vaccinées, 1064 au total, n'a pas retrouvé de risque augmenté d'accouchement prématuré qui est l'une des conséquences des contractions utérines (110).

Plusieurs hypothèses sont émises concernant le mécanisme de survenue des contractions post-vaccinales. D'une part, les contractions pourraient être favorisées par un stress lié à l'acte de vaccination, en effet le stress ou encore l'anxiété peuvent être à l'origine de contractions et donc d'un travail prématuré (111). D'autre part, une réaction inflammatoire ou une hyperthermie induite par le vaccin pourrait être une cause indirecte de contractions utérines. En effet, lors d'une réaction inflammatoire il y a production de cytokines qui vont activer la sécrétion de substances ocytociques telles que des prostaglandines qui vont engendrer des contractions utérines (112). Dans l'hypothèse où une fièvre favoriserait la survenue de contractions utérines, il faudrait alors conseiller la prise de paracétamol aux femmes enceintes en cas d'hyperthermie post-vaccinale.

Ce focus conclut donc à un lien possible entre une vaccination contre la COVID-19 par des vaccins ARNm et la survenue de contractions utérines. Le nombre de cas recensés reste faible et parmi ceux pouvant être en lien avec la vaccination, l'évolution a été favorable en 1 à 3 jours. Par conséquent, le bénéfice de la vaccination chez les femmes enceintes n'est pas remis en cause.

### III.5.2. Résultats « Cas allaitement »

Tableau 5 : Données générales des cas « allaitement »

	Sur la période	Cumulatif	%
Nb total de cas allaitement	36	170	
<i>Dont médicalement confirmés</i>	7	54	32 %
Nombre de cas graves	5	20	12 %
Déclarants des cas allaitement			
<i>Patient</i>	31	121	71 %
<i>PS</i>	5	49	29 %
Type de cas			
<i>Effets sur la lactation</i>	10	48	28 %
<i>Effets chez l'enfant allaité</i>	7	57	34 %
<i>Effets indésirables sur la mère allaitante</i>	19	65	38 %

On recense au total 170 signalements d'effets indésirables « allaitement » enregistrés dans la BNPV, sur la période du 27/12/2020 au 21/04/2022. Sur ces 170 notifications, 20 sont des cas graves soit 12%, 121 ont été déclarés par les patients eux-mêmes et 340 par des professionnels de santé.

Au travers de ces 170 signalements, ce sont 286 événements qui ont été déclarés ; 138 de ces signalements concernaient le vaccin Comirnaty®, 25 concernaient le vaccin Spikevax® et 7 concernaient le vaccin Vaxzevria®. Parmi ces cas, 28% étaient des effets sur la lactation, 34% des effets chez l'enfant allaité et 38%, des effets chez la mère allaitante.

#### III.5.2.1. Effets chez l'enfant allaité

Concernant l'enfant allaité, on note des effets indésirables assez hétérogènes mais en majorité non graves (83%). Le délai entre la survenue de l'effet indésirable et la vaccination de la mère allaitante varie de quelques heures à 14 jours. Concernant les doses incriminées : 31 cas après D1, 14 cas après D2, 8 cas après les 2 doses, 2 cas après R1 et les données sont manquantes pour 2 des cas.

Un total de 57 enfants allaités âgés de 1 mois à 2 ans ½ ont présenté des effets indésirables après une vaccination maternelle. Le type d'effet est variable mais avec un prédominance de troubles généraux avec épisodes fébriles et troubles gastro-intestinaux.

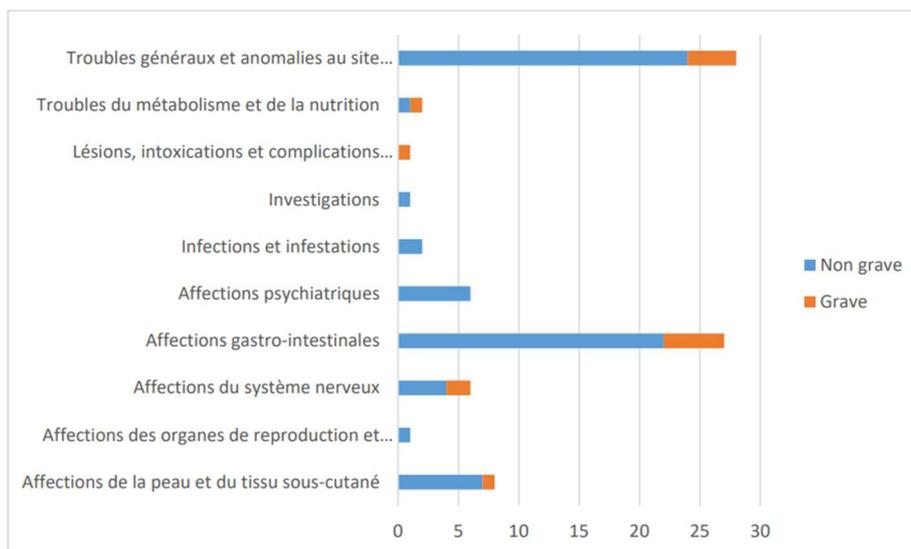


Figure 14 : Effets indésirables cumulatifs chez l'enfant allaité tous vaccins confondus  
 Source : Rapport n°10 de l'enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins anti-Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes, CRPV Lyon et CRPV Toulouse

### III.5.2.2. Effets indésirables sur la lactation

On recense un total de 14 cas de mastite ou suspicion de mastite. Les données actuelles ne permettent pas de retenir un signal particulier puisque, c'est un événement fréquent dont l'incidence oscille entre 2,9 et 33 % en fonction des pays. Ainsi, le nombre de cas rapportés ici est bien inférieur à ce qui aurait été attendu (113).

### III.5.2.3. Effets indésirables chez la mère allaitante

La majorité des événements rapportés chez la mère allaitante (90%) sont non graves et attendus. Parmi les cas graves on recense entre autres : péricardite, pancréatite ou encore une hypertension intracrânienne.

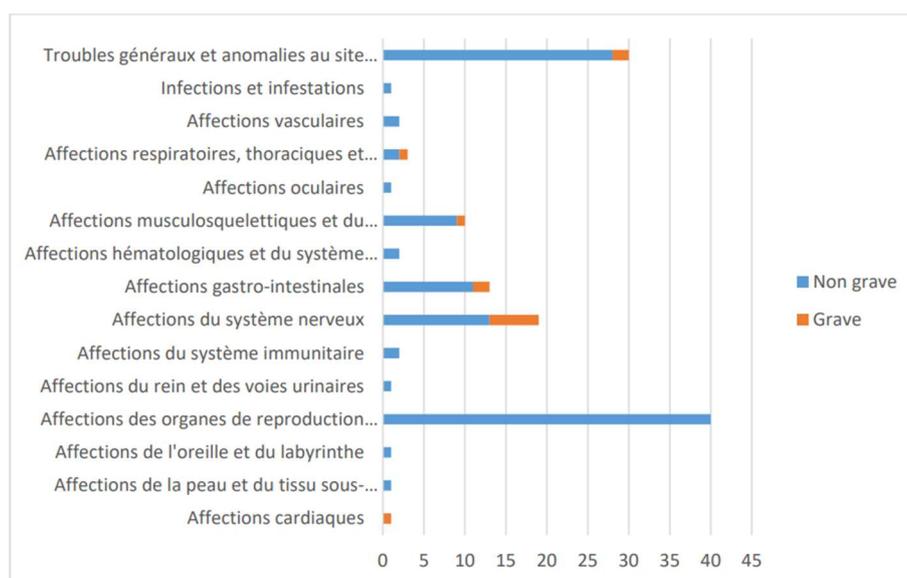


Figure 15 : Effets indésirables cumulatifs chez la mère allaitante tous vaccins confondus  
 Source : Rapport n°10 de l'enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins anti-Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes, CRPV Lyon et CRPV Toulouse

### **III.5.3. Données de la littérature**

Une veille bibliographique a été mise en place afin de répondre aux questions concernant la balance bénéfice risque pour la femme enceinte ou allaitante et pour l'enfant à naître ou allaité. Les CRPV auteurs de cette enquête ont donc mené une revue de la littérature proactive sur les 3 thèmes suivants : risque de la COVID-19 pendant la grossesse, bénéfices et risques des vaccins contre la COVID-19 pendant la grossesse et bénéfices et risques des vaccins contre la COVID-19 pendant l'allaitement.

Les tableaux récapitulatifs des études observationnelles s'intéressant au risque des vaccins anti-COVID-19 pendant la grossesse ainsi qu'un tableau regroupant les caractéristiques des méta-analyses évaluant le risque de la COVID-19 pendant la grossesse se situent en Annexe 2.

#### **III.5.3.1. Vaccins anti-COVID-19 et grossesse**

##### **III.5.3.1.1. Reprotoxicité (données expérimentales)**

Les RCP des vaccins nous renseignent sur les données de reprotoxicité des vaccins à ARNm. La reprotoxicité représente tout phénomène toxique pouvant altérer la fertilité de l'homme ou de la femme mais aussi le développement du fœtus. Ces données ne montrent pas d'effet du vaccin sur la fertilité et sur le déroulement de la grossesse, pas plus que d'effet tératogène, fœtotoxique ou encore d'effet sur le développement post-natal. En revanche, aucune donnée n'est disponible concernant le passage placentaire (114).

Les études préliminaires sur le vaccin Vaxzevria® n'ont pas montré d'effet sur la reproduction des femelles ni sur la survie du fœtus ou des portées, ni sur leur développement post-natal. Cependant, il faut noter que les anomalies viscérales ou squelettiques n'ont pas été examinées. La principale étude de reprotoxicité est désormais terminée et en cours d'évaluation pour implémentation dans le RCP (115).

Enfin, les études de reprotoxicité du vaccin Janssen n'ont pas montré d'effet sur la fertilité, sur le déroulement de la grossesse ou encore d'effet tératogène fœtotoxique ni d'effet sur le développement post-natal (116).

##### **III.5.3.1.2. Fausses couches spontanées**

Globalement, les données cliniques, portant sur d'importants effectifs, sont rassurantes quant au risque de fausse couche en cas d'exposition en début de grossesse.

La première publication importante fût celle du CDC. L'étude a porté sur 35 691 femmes enceintes âgées de 16 à 54 ans exposées aux vaccins à ARNm entre le 14 décembre 2020 et le 28 février 2021 (117).

Ces premières données rassurantes ont été confirmées par des études plus robustes (104,118) ou encore par des études avec de plus petits effectifs qui ne retrouvent ni fausse couche ni mort fœtale (109,119).

##### **III.5.3.1.3. Effets indésirables chez la mère et l'enfant**

Les CRPV de Lyon et de Toulouse nous fournissent un tableau récapitulatif des études observationnelles s'intéressant au risque des vaccins anti-COVID-19 pendant la grossesse (Annexe 2.1.). Ce tableau ne rapporte par ailleurs pas d'éléments inquiétants en termes d'effets indésirables chez la femme enceinte, de complications gynéco-obstétricales ou de

troubles néonataux. Le taux d'effets indésirables du vaccin semble d'ailleurs être similaires dans les populations de femmes enceintes et non-enceintes.

Enfin, une récente méta-analyse a étudié l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID-19 et n'a pas retrouvé d'augmentation d'effets indésirables chez la mère et le bébé et il en est de même pour les issues défavorables de la grossesse. Encore plus rassurant, l'incidence des mortinaissances et naissances prématurées était même plus faible dans la population de femmes enceintes vaccinées (120).

### III.5.3.2. Vaccins anti-COVID-19 et allaitement

A ce jour aucune étude comparative n'est disponible sur le sujet, les CRPV ont donc détaillé plusieurs séries de cas :

- Premièrement, un suivi prospectif de femmes allaitantes vaccinées par Comirnaty® réalisé en Israël a étudié 84 femmes ayant reçu 2 doses vaccinales et qui ont fourni 504 échantillons de lait. Les enfants allaités avaient en moyenne 10,3 mois au moment de la 1<sup>ère</sup> dose. Ce suivi n'a rapporté aucun événement indésirable grave chez les mères et les enfants allaités. Concernant les événements indésirables non graves, 56% des mères ont présenté un effet indésirable post-vaccinal après la 1<sup>ère</sup> dose et 62% après la 2<sup>ème</sup>, l'effet indésirable le plus souvent répertorié était une douleur locale. Quatre enfants ont développé une fièvre après la vaccination maternelle (sans lien établi avec cette dernière), les délais de survenue de cette fièvre varient de 7 à 20 jours après la vaccination (121).
- Deuxièmement, une large étude de cohorte de femmes allaitantes vaccinées par vaccin ARNm a évalué l'impact des vaccins sur l'allaitement maternel et/ou les capacités d'expression de lait. Un total de 4 455 mères allaitantes ont rempli un questionnaire et les principaux résultats sont les suivants : seulement 77 femmes soit 1,7% ont rapporté un impact négatif de la vaccination sur l'allaitement. En ce qui concerne la production de lait, 90,1% n'ont signalé aucun changement, 6,0% une diminution de la production de lait et 3,9% ont signalé une augmentation. 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. Enfin, 303 mères soit 7,1% ont rapporté au moins un symptôme chez leur enfant allaité (122).

Des résultats similaires ont été retrouvés lors d'une étude de cohorte américaine reposant sur des auto-questionnaires remplis par 180 femmes allaitantes, 7 jours après chaque dose de vaccin à ARNm. Concernant les enfants, peu d'événements ont été rapportés, le plus fréquent d'entre eux étant l'irritabilité. La production de lait a diminué après la 1<sup>ère</sup> dose pour 15 des mères et après la 2<sup>ème</sup> dose pour 20 des mères mais pour chacune d'entre elle, la production est revenue à la normale dans les 72 heures qui ont suivi. Comme précédemment, des cas d'augmentation de production de lait ont également été signalés, mais en plus faible proportion (123).

Au Pays Bas, 194 notifications de cas de diminution de la production de lait faisant suite à une vaccination ont été analysées. Parmi elles, 64,4% étaient associées à un effet systémique. Le délai moyen de survenue était d'un jour et 10 femmes ont rapporté une cessation totale de la production de lait. En revanche, 65 femmes ont indiqué avoir retrouvé une production normale au moment de la déclaration, et la durée moyenne de ce retour à la normale était de 4 jours (124).

Ces études reposent malheureusement sur des données qui restent assez subjectives et qui ne sont le plus souvent pas confirmées médicalement. Elles ne permettent aucune conclusion quant à l'impact de la vaccination sur l'allaitement mais ne rapportent aucun élément inquiétant.

#### **III.5.4. Conclusion de l'enquête**

La majeure partie des effets indésirables enregistrés dans la BNPV concerne des fausses couches spontanées. D'une part, un lien avec la vaccination ne peut être conclu et d'autre part, c'est un événement qui est déjà relativement fréquent en population générale et parmi les cas recensés, des facteurs de risque étaient associés dans 30% des cas. Par ailleurs, les données de la littérature ne montrent pas d'augmentation du risque de fausse couche en lien avec une vaccination anti-COVID-19.

Certains effets indésirables sont à surveiller : les effets thromboemboliques, les morts *in utero*, les HELLP syndromes, les contractions utérines et les métrorragies mais aussi les mastites. Cependant, aucun signal n'a été retenu à ce jour concernant la vaccination chez la femme enceinte et allaitante.

Les effets de cette vaccination sur la lactation nécessitent des études plus robustes pour établir un lien entre les deux.

Les CRPV de Lyon et Toulouse indiquent qu'au vu des données de la littérature et du suivi de pharmacovigilance, aucun risque de la vaccination anti-COVID-19 chez la femme enceinte et allaitante n'a été mis en évidence. Et face à cela, les données actuelles sur les conséquences d'une infection à SARS-CoV-2 montrent de manière concordante l'augmentation de risque de complications fœtales, maternelles et néonatales (Annexe 2.2.). Ainsi, il paraît important de rappeler les recommandations actuelles concernant les femmes enceintes : vacciner quel que soit le stade de la grossesse. Pourtant, des données nationales et internationales récemment publiées montrent que le taux d'acceptation du vaccin contre le SRAS-CoV-2 chez les femmes enceintes reste encore faible (125,126).

## Conclusion

---

Ce travail avait pour but de faire une synthèse des connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 et les conséquences d'une infection chez la femme enceinte.

Le point important est qu'une grossesse au 3<sup>ème</sup> trimestre chez toute femme, même sans comorbidité, représente un facteur de risque de gravité d'une infection à SARS-CoV-2 mais aussi de complications pour la mère et le fœtus. Les femmes enceintes ont notamment plus de risque d'être admises en réanimation et de nécessiter une assistance respiratoire. De plus, cette infection est associée à des taux plus élevés de retard de croissance intra-utérin, de prééclampsie, d'accouchement prématuré spontané et de morbidité maternelle. Les risques d'accouchement prématuré et de mort fœtale étant respectivement 2 et 4 fois plus importants, la vaccination apparaît comme la solution permettant de les éviter.

Concernant la balance bénéfique/risque du vaccin, les données sont concordantes quant au bénéfice et à la nécessité d'une vaccination chez la femme enceinte quel que soit le stade de la grossesse. Même si certains effets indésirables restent à surveiller, aucun signal n'a été retenu à ce jour concernant la vaccination chez la femme enceinte et allaitante. Pourtant, des données nationales et internationales récemment publiées montrent que le taux d'acceptation du vaccin contre le SRAS-CoV-2 chez les femmes enceintes reste encore faible. Les effets à long terme de ce vaccin ne peuvent malheureusement pas être étudiés et, de nombreuses études sont encore en cours afin de cerner au mieux ce virus et les vaccins qui lui sont associés.

## Références bibliographiques

---

1. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-clés-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
2. Taux de vaccination pour la Covid-19 des femmes enceintes en France | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2022-vaccin-covid-19-femmes-enceintes>
3. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=Coronaviridae#>
4. Leao JC, Gusmao TP de L, Zarzar AM, Leao Filho JC, Barkokebas Santos de Faria A, Morais Silva IH, et al. Coronaviridae-Old friends, new enemy! *Oral Dis.* avr 2022;28 Suppl 1:858-66.
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* avr 2020;5(4):536-44.
6. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
7. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
8. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
9. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=Covid-19>
10. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 1 - Respiratory virus and COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 1-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240038000012>
11. Note ANSES relative à la viabilité dans l'air du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2021SA0018.pdf>
12. Morris DH, Yinda KC, Gamble A, Rossine FW, Huang Q, Bushmaker T, et al. Mechanistic theory predicts the effects of temperature and humidity on inactivation of SARS-CoV-2 and other enveloped viruses. *Garrett WS, Ogbunugafor CB, Handel A, éditeurs. eLife.* 27 avr 2021;10:e65902.
13. Schuit M, Ratnesar-Shumate S, Yolitz J, Williams G, Weaver W, Green B, et al. Airborne SARS-CoV-2 Is Rapidly Inactivated by Simulated Sunlight. *J Infect Dis.* 15 août 2020;222(4):564-71.
14. Arthurs AL, Jankovic-Karasoulos T, Roberts CT. COVID-19 in pregnancy: What we know from the first year of the pandemic. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1 déc 2021;1867(12):166248.

15. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 2 - Pathogenesis of COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 7-11. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240038000024>
16. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 3 - Clinical features of COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 13-39. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240038000036>
17. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 4 - Diagnosis of COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 41-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240038000048>
18. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 6 - Prevention and disease control of COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 75-88. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240038000061>
19. deconfinement-recommandations-utilisation-masques\_-covid-19.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/deconfinement-recommandations-utilisation-masques\\_-covid-19.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/deconfinement-recommandations-utilisation-masques_-covid-19.pdf)
20. Qu JM, Cao B, Chen RC. Chapter 5 - Treatment of COVID-19. In: Qu JM, Cao B, Chen RC, éditeurs. COVID-19 [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 6 sept 2022]. p. 55-74. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012824003800005X>
21. Les traitements contre la COVID-19 [Internet]. VIDAL. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.html>
22. Les traitements contre le Covid-19 - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-traitements-contre-le-covid-19>
23. Actualité - Point sur l'utilisation des traitements contre le Covid-19 - ANSM [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-sur-lutilisation-des-traitements-contre-le-covid-19-disponibles-en-acces-precoce>
24. Fiche info - PAXLOVID 150 mg + 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65579730>
25. Fiche info - VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69284439#>
26. ROACTEMRA (tocilizumab) (Covid-19) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3318928/fr/roactemra-tocilizumab-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318928/fr/roactemra-tocilizumab-covid-19)
27. Fiche info - ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69107620>

28. ATU/RTU - Casirivimab et Imdevimab (Ronapreve) - ANSM [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-intraveineuse-ou-solution-pour-injection-sous-cutanee>
29. Fiche info - EVUSHELD 150 mg + 150 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69232595>
30. Fiche info - XEVUDY 500 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62519824>
31. ATU/RTU - Xav-19 - ANSM [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xav-19>
32. Actualité - Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants - ANSM [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants>
33. ATU/RTU - Bamlanivimab, Etesevimab - ANSM [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association>
34. Fiche info - DEXAMETHASONE VIATRIS 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62365493>
35. Raul Artal-Mittelmark, Saint Louis University School of Medicine. Physiologie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021 [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>
36. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. 2011 [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/1.html>
37. Ducloy-Bouthors AS. COAGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE. :4.
38. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 janv 2021;538:180-6.
39. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* juin 2020;39(3):351-3.
40. 374\_rr\_covid19\_prenatal\_maj\_deconfinement\_mel.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/374\\_rr\\_covid19\\_prenatal\\_maj\\_deconfinement\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/374_rr_covid19_prenatal_maj_deconfinement_mel.pdf)

41. Update 38 – Ce que nous savons sur l’allaitement maternel et les soins aux nouveau-nés dans le contexte de la COVID-19 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/update-38-breastfeeding-and-newborn-care-in-the-context-of-covid-19>
42. OMS. Update 38 – Ce que nous savons sur l’allaitement maternel et les soins aux nouveau-nés dans le contexte de la COVID-19 [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/update-38-breastfeeding-and-newborn-care-in-the-context-of-covid-19>
43. Anselem O. COVID-19 et grossesse. *Presse Médicale Form.* oct 2021;2(4):343-6.
44. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto CA, León-Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, Moreno-Verduzco ER, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J Med Virol.* juill 2021;93(7):4480-7.
45. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clin Infect Dis.* 28 juill 2020;71(15):853-7.
46. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol Mfm.* août 2020;2(3):100133.
47. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* juin 2021;175(6):1-7.
48. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2021;224(1):35-53.e3.
49. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1846-8.
50. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS ONE.* 16 avr 2020;15(4):e0230295.
51. Pereira L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):273-99.
52. Celik O, Saglam A, Baysal B, Derwig IE, Celik N, Ak M, et al. Factors preventing materno-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Placenta.* août 2020;97:1-5.
53. La COVID-19 et l’allaitement - Note de synthèse, 8 avril 2020 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/europe/fr/emergencies/situations/syria-crisis/covid-19-and-breastfeeding---position-paper--8-april-2020-\(produced-by-who-europe\)](https://www.who.int/europe/fr/emergencies/situations/syria-crisis/covid-19-and-breastfeeding---position-paper--8-april-2020-(produced-by-who-europe))
54. Hinojosa-Velasco A, de Oca PVBM, García-Sosa LE, Mendoza-Durán JG, Pérez-Méndez MJ, Dávila-González E, et al. A case report of newborn infant with severe COVID-19 in Mexico: Detection of SARS-CoV-2 in human breast milk and stool. *Int J Infect Dis.* nov 2020;100:21-4.

55. Luo QQ, Xia L, Yao DJ, Wu M, Wang HB, Luo MH, et al. Breastfeeding in Mothers with COVID-19: Insights from Laboratory Tests and Follow-Up from Early Outbreak of the Pandemic in China. *J Womens Health* 2002. nov 2021;30(11):1546-55.
56. Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, et al. SARS and Pregnancy: A Case Report. *Emerg Infect Dis*. févr 2004;10(2):345-8.
57. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *Bjog*. août 2020;127(9):1109-15.
58. Benlghazi A, Benali S, Bouhtouri Y, Belouad M, Massoudi H, Kouach J. Infection SARS-CoV-2 chez la femme enceinte; profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutifs, à propos de 16 cas: expérience de l'Hôpital Militaire Marocain COVID-19 de Benslimane. *Pan Afr Med J*. 20 avr 2021;38:384.
59. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, Vanderhoeven J, Hendrickson S, Coler B, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2021;225(1):75.e1-75.e16.
60. Ellington S. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2022];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925a1.htm>
61. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2022;226(2):177-86.
62. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 sept 2020;49(7):101826.
63. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. avr 2021;137(4):571-80.
64. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 6 nov 2020;69(44):1641-7.
65. Kleinwechter HJ, Weber KS, Mingers N, Ramsauer B, Schaefer-Graf UM, Groten T, et al. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the COVID-19–Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 14 mai 2022 [cité 6 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937822003726>
66. Ministère des Solidarités et de la Santé. Quels sont les risques pour le fœtus lorsque la mère est malade du COVID-19 ? 24 janv 2022;2.
67. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection – Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 state, local, and territorial health departments, March 29, 2020 -March 5, 2021. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 22 mai 2021;ciab432.

68. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol Mfm.* mai 2020;2(2):100107.
69. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatr.* août 2021;175(8):1-10.
70. 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.* 19 avr 2021;193(16):E540-8.
71. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 25 sept 2020;69(38):1347-54.
72. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *Bjog.* oct 2020;127(11):1374-80.
73. Rolnik D. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *Bjog.* oct 2020;127(11):1381.
74. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* févr 2020;9(1):51-60.
75. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2021;259:7-11.
76. Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology (Phila).* juin 2006;38(3):210-8.
77. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 8 mai 2020;49(5):418-23.
78. Poisson TM, Pierone G. Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-CoV-2 infection: A case report. *Case Rep Womens Health.* 28 janv 2021;30:e00289.
79. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cemic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology.* déc 2020;77(6):994-9.
80. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2020;223(1):111.e1-111.e14.
81. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions/>

82. COVID-19 pendant la grossesse - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-complicqu%C3%A9e-par-une-maladie/covid-19-pendant-la-grossesse>
83. SMFM\_COVID\_Management\_of\_COVID\_pos\_preg\_patients\_2-2-21\_(final).pdf [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM\\_COVID\\_Management\\_of\\_COVID\\_pos\\_preg\\_patients\\_2-2-21\\_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf)
84. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
85. L'OMS met à jour ses lignes directrices sur la COVID-19 relatives au port du masque, aux traitements et à la prise en charge des patients [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/13-01-2023-who-updates-covid-19-guidelines-on-masks--treatments-and-patient-care>
86. Media BKK. COVID Clinical [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.smfm.org/covidclinical>
87. Dossier thématique - Vaccins contre le Covid-19 disponibles en - ANSM [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises?order=ASC&orderIndex=1>
88. Covid-19 : deux nouveaux vaccins pour le rappel, une opportunité pour remobiliser les Français [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3394793/fr/covid-19-deux-nouveaux-vaccins-pour-le-rappel-une-opportunite-pour-remobiliser-les-francais](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394793/fr/covid-19-deux-nouveaux-vaccins-pour-le-rappel-une-opportunite-pour-remobiliser-les-francais)
89. Dossier thématique - Vaccins contre le Covid-19 et femmes enceintes - ANSM [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>
90. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1123](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123) [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1123](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123)
91. Oliver F. INFOVAC FRANCE [Internet]. Infovac France. 2019 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/>
92. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Covid-19 : Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/>
93. avis\_du\_cosv\_6\_avril\_2021pdf.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_du\\_cosv\\_6\\_avril\\_2021pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf)
94. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-)

cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

95. mise\_a\_jour\_13\_septembre\_-\_avis\_du\_cosv\_21\_juillet\_2021\_-\_vaccination\_des\_femmes\_enceintes.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/mise\\_a\\_jour\\_13\\_septembre\\_-\\_avis\\_du\\_cosv\\_21\\_juillet\\_2021\\_-\\_vaccination\\_des\\_femmes\\_enceintes.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/mise_a_jour_13_septembre_-_avis_du_cosv_21_juillet_2021_-_vaccination_des_femmes_enceintes.pdf)
96. avis\_du\_cosv\_du\_19\_novembre\_2021\_relatif\_au\_rappel\_en\_population\_generale.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_du\\_cosv\\_du\\_19\\_novembre\\_2021\\_relatif\\_au\\_rappel\\_en\\_population\\_generale.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_du_19_novembre_2021_relatif_au_rappel_en_population_generale.pdf)
97. Vaccin anti SARS-CoV-2 et grossesse - 3e injection ? [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/actualites/765-vaccin-anti-sars-cov-2-grossesse-3eme-injection>
98. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale Note du 2 février 2022 Renforcement de la vaccination des femmes enceintes. BMJ. 2 févr 2021;m3320.
99. cosv\_-\_avis\_du\_8\_fevrier\_2022\_-\_place\_des\_vaccins\_novavax\_sanofi-pasteur\_et\_valneva\_dans\_les\_campagnes\_de\_vaccination.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv\\_-\\_avis\\_du\\_8\\_fevrier\\_2022\\_-\\_place\\_des\\_vaccins\\_novavax\\_sanofi-pasteur\\_et\\_valneva\\_dans\\_les\\_campagnes\\_de\\_vaccination.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_avis_du_8_fevrier_2022_-_place_des_vaccins_novavax_sanofi-pasteur_et_valneva_dans_les_campagnes_de_vaccination.pdf)
100. CRPV Lyon, CRPV Toulouse. Rapport 10 - Enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables chez la femme enceinte et allaitante. 2022.
101. Avortement spontané - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/avortement-spontan%C3%A9>
102. Mort in utero - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/complications-de-la-grossesse/mort-in-utero>
103. Grossesse extra-utérine - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/complications-de-la-grossesse/grossesse-extra-ut%C3%A9rine>
104. 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;NEJMc2113891.
105. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 26 oct 2021;326(16):1629-31.
106. 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. 2008;6(4):632-7.

107. 20220121-covid-19-focus-contractions-uterines.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/21/20220121-covid-19-focus-contractions-uterines.pdf>
108. 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.
109. 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.
110. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1 janv 2022;71(1):26-30.
111. Vendittelli F, Lachcar P. [Threat of premature labor, stress, psychosocial support and psychotherapy: a review of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil*. juin 2002;30(6):503-13.
112. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Norwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol*. août 2005;57(4):349-66.
113. WHO\_FCH\_CAH\_00.13\_eng.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66230/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.13\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66230/WHO_FCH_CAH_00.13_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
114. EMA. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
115. Stebbings R, Maguire S, Armour G, Jones C, Goodman J, Maguire AK, et al. Developmental and reproductive safety of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) in mice. *Reprod Toxicol*. 1 sept 2021;104:134-42.
116. EMA. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
117. 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*. 17 juin 2021;384(24):2273-82.
118. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med*. 18 nov 2021;385(21):2008-10.
119. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol Mfm*. nov 2021;3(6):100467.
120. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun*. 10 mai 2022;13(1):2414.

121. 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*. 18 mai 2021;325(19):2013-4.
122. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krutsch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med*. sept 2021;16(9):702-9.
123. Bertrand K, Honerkamp-Smith G, Chambers CD. Maternal and Child Outcomes Reported by Breastfeeding Women Following Messenger RNA COVID-19 Vaccination. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. sept 2021;16(9):697-701.
124. Lamers M, van der Mijle A, van Hunsel F, de Vries L, van Puijenbroek E, Ceulemans M. COVID-19 Vaccination During Breastfeeding and Its Possible Negative Effect on Milk Production and Supply: A Preliminary Observation. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. juill 2022;17(7):627-8.
125. Carbone L, Di Girolamo R, Mappa I, Saccone G, Raffone A, Di Mascio D, et al. Worldwide beliefs among pregnant women on SARS-CoV-2 vaccine: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 janv 2022;268:144-64.
126. Egloff C, Couffignal C, Cordier AG, Deruelle P, Sibiude J, Anselem O, et al. Pregnant women's perceptions of the COVID-19 vaccine: A French survey. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263512.

## Annexes

---

Annexe 1. Taxonomie et description des coronavirus humains .....	77
Annexe 1.1. Taxonomie des Coronaviridae (sous famille <i>Othocoronavirinae</i> ) .....	77
Annexe 2. Données de la littérature : veille bibliographique des CRPV de Lyon et Toulouse .....	78
Annexe 2.1. Tableau récapitulatif des études observationnelles s'intéressant au risque des vaccins COVID pendant la grossesse.....	78
Annexe 2.2. Caractéristiques des méta-analyses évaluant le risque du COVID pendant la grossesse .....	86

## Annexe 1. Taxonomie et description des coronavirus humains

Ces deux annexes proviennent de l'article pubmed Old friends new enemy (bien écrire la légende)

### Annexe 1.1. Taxonomie des Coronaviridae (sous famille *Othocoronavirinae*)



### Annexe 1.2 Description des principaux coronavirus humains

Strain name	Evolutionary origin	Disease	Year of virus discovery
HCoV-229E	The human coronavirus 229E diverged from the alpaca coronavirus before 1960 (Crossley, Mock, Callison & Hietala, 2012)	Common cold.	1960 (Crossley et al., 2012)
SARS-CoV	The human coronavirus SARS diverged from the bat coronavirus in 1986 (Vijaykrishna et al., 2007)	SARS disease.	2002 (Hu, Ge, Wang & Shi 2015)
HCoV-OC43	The human coronavirus OC43 diverged from the bovine coronavirus in 1890 (Vijgen et al., 2005)	Common cold.	2004 (Vijgen et al., 2005)
HCoV-NL63	Human coronavirus NL63 diverged from bat coronavirus 822 years ago (Huynh et al., 2012)	Common cold.	2004 (Hu et al., 2015)
HCoV-HKU1	The human coronavirus HKU1 diverged from the bat coronavirus (Woo et al., 2009)	Common cold.	2005 (Esper et al., 2009)
MERS-CoV	The human coronavirus MERS diverged from the bat coronavirus before the 1990s and was transmitted to humans by camels (Coman et al., 2016)	MERS disease.	2012 (Hu et al., 2016)
SARS-CoV-2	Studies have suggested that the SARS-CoV-2 virus diverged from the version that parasites bats (Zhou et al., 2020; Lu, 2020) and transmitted to humans by an intermediate animal. Recent studies indicate that the virus has diverged from the version that parasites pangolins (Lam et al., 2020) as it has genetic material 99% equal to the virus found in this animal.	Covid-19 disease	2019 (WHO, 2020)

## Annexe 2. Données de la littérature : veille bibliographique des CRPV de Lyon et Toulouse

### Annexe 2.1. Tableau récapitulatif des études observationnelles s'intéressant au risque des vaccins COVID pendant la grossesse

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



			Céphalées : 40 (10.3) vs 127 (48.8), $p < 0.001$
Complications obstétricales/gynéco			
Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Wainstock et al.(21)	Cohorte/Israël Centre médical universitaire de Soroka	913 femmes enceintes vaccinées (155 (17,0 %) ont reçu une dose, et 758 (83,0 %) ont reçu deux doses)  3 486 femmes enceintes non vaccinées pendant ou avant la grossesse	Troubles hypertensifs liés à la grossesse : ORa 1.13 (0.78-1.62)  Oligohydramnios : ORa 0.84 (0.52-1.40)  Polyhydramnios : ORa 0.77 (0.29-2.03)  Présentation pathologique : ORa 0.96 (0.63-1.48)  Liquide amniotique coloré au méconium : ORa 0.52 (0.32-0.83)  Surveillance fœtale non rassurante : ORa 0.70 (0.48-1.01)  Accouchement par césarienne : ORa 0.93 (0.75-1.16)  Accouchement par extraction manuelle sous vide : ORa 0.99 (0.63-1.57)  Hémorragie du post-partum : ORa 1.46 (0.63-3.38)  Fièvre post-partum de la mère : ORa 0.73 (0.15-3.51)
Bleicher et al.(17)	Cohort/Israël Autoquestionnaires en ligne	Femmes enceintes vaccinées (n=202) et non vaccinées (n=124)	Critère composite de complications de la grossesse (saignement vaginal, fausse couche, retard de croissance fœtale, diabète, maladie hypertensive, malformations fœtales échographique, travail prématuré et contractions prématurées) 32 (15.8%) vs 25 (20.2%), $p=0.37$  Saignement antepartum : 4 (1.9 %) vs 7 (5.6 %), $p=0.11$  Contractions prématurées : 4 (1.9%) vs 4 (3.2%), $p=0.48$
Rottenstreich et al.(22)	Cohorte /Israël Bases de données	Femmes enceintes vaccinées au cours du troisième trimestre de la grossesse (n=712)  Femmes enceintes non vaccinées (n=1 063)	Critère composite d'issue défavorable maternelle (chorioamnionite, hémorragie du post-partum, endométrite, transfusion sanguine, césarienne, admission en soins intensifs et durée d'hospitalisation de la mère de >5 jours pour un accouchement par voie vaginale et de >7 jours pour une césarienne) aOR 0.8 (0.61-1.03)

Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA  Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n= 140)  Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	Critère composite d'indice d'effets indésirables (décès maternel, décès néonatal intra-partum ou dans les 7 jours suivant la naissance, poids de naissance de $\geq 2500$ g et $\geq 37$ semaines de grossesse, encéphalopathie hypoxique-ischémique, rupture utérine, admission de la mère en soins intensifs, retour en salle d'opération dans les 72 heures suivant l'accouchement, hémorragie post-partum, lacération du troisième ou quatrième degré, score d'Appgar à 5 minutes de $< 7$ avec un poids de naissance de $\geq 2500$ g et $\geq 37$ semaines de gestation, admission en soins intensifs néonataux, traumatisme néonatal à la naissance) : 4.9 % (91/1862) vs 5.0% (7/140) (IC à 95 % 3.6 %-3.6 %)  Éclampsie ou prééclampsie jusqu'à 72 heures après l'accouchement : 1 (0,7%) vs 23 (1,2%), $p=1$  Hypertension gestationnelle : 19 (13.6%) vs 225 (12.1%), $p=0.60$
Dick <i>et al.</i> (23)	Cohorte/Israël  Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées  3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Accouchement par césarienne : 15,5% vs 16,0%, $p= 0,66$  Hémorragie du post-partum : 3,4% vs 3,1% $p=0,55$  Trouble hypertensif : 1,1% vs 1,3%, $p= 0,42$  Diabète gestationnel : 9,6% vs 8,3%, $p=0,08$
Fell <i>et al.</i> (24)	Cohorte/Canada  Registre des naissances/base de données provinciale de vaccination	22 660 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse  74 930 (77 %) femmes n'ayant pas été vaccinées à la fin de la grossesse (44 815 ont été vaccinées après la grossesse [groupe témoin 1] et 30 115 n'ont été vaccinées à aucun moment [groupe témoin 2])	Hémorragie du post-partum : aRR=0.91 [95% CI, 0.82-1.02]  Chorioamnionite : aRR=0.92 [95% CI, 0.70-1.21]  Césarienne : aRR=0.92 [95% CI, 0.89-0.95]  Césarienne en urgence : aRR=0.89 [95% CI, 0.84-0.94]

Blakeway et al.(25)	Cohorte/Londres Dossiers médicaux	140 femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse (au moins une dose  399 femmes enceintes non vaccinées	Fièvre : OR = 3,85 (1,01-14,6) Hémorragie du post-partum : OR=1,09 (0,56-2,12)
Dick et al. (26)	Cohorte/Israël  Dossiers médicaux	294 femmes enceintes ayant reçu dose de rappel pendant la grossesse  3368 femmes enceintes non vaccinées	Accouchement par césarienne : 18,3% vs 16,6%, $p=0.52$ Hémorragie du post-partum (>500 ml) : 9,5% vs 3,21%, $p < .001$ Trouble hypertensif de la grossesse : 0% vs 1,4%, $p= 0,041$ Diabète gestationnel : 12,2% vs 8,3%, $p=0,019$
<b>Troubles néonataux</b>			
Référence	Type d'étude	Méthode	Résultats
Wainstock et al.(21)	Cohorte/Israël  Centre médical universitaire de Soroka	913 femmes enceintes vaccinées (155 (17,0 %) ont reçu une dose, et 758 (83,0 %) ont reçu deux doses)  3 486 femmes enceintes non vaccinées pendant ou avant la grossesse	Petit pour l'âge gestationnel : ORa 0.79 (0.48-1.31) Fièvre post-partum du nouveau-né : ORa 1.45 (0.26-8.11) Complications respiratoires du nouveau-né : ORa 0.88 (0.44-1.793)
Rottenstreich et al.(22)	Cohorte /Israël  Bases de données	Femmes enceintes vaccinées au cours du troisième trimestre de la grossesse (n=712)  Femmes enceintes non vaccinées (n=1 063)	Critère composite d'issue défavorable néonatale (Mort fœtale intra-utérine, score d'Apgar $\leq 7$ à 1 minute, score d'Apgar $\leq 7$ à 5 minutes, admission en unité de soins intensifs néonataux, asphyxie néonatale, hémorragie intracrânienne, syndrome d'aspiration méconiale, hyperbilirubinémie, convulsions néonatales, hypoglycémie néonatale, septicémie néonatale et recours à la ventilation mécanique) ORa 0.5 (0.36–0.74)

Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA  Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n=140)  Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	Faible poids à la naissance (<2500 g) : 11 (7.9%) vs 121 (6.5%), $p=0.53$  Très faible poids à la naissance (<1500 g) : 3 (2,1%) vs 21 (1,1%), $p=0.23$
Lipkind <i>et al.</i> (27)	Cohorte/USA  Vaccine data Link	10064 femmes enceintes ayant reçu $\geq 1$ dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse  36015 femmes enceintes non vaccinées	Naissance prématurée (<37 semaines de gestation) : HRa 0.91 (0.82–1.01)  Petit poids de naissance (poids de naissance <10e percentile pour l'âge gestationnel) : HRa 0.95 (0.87–1.03)
Dick <i>et al</i> (23)	Cohorte/Israël  Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées  3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Naissance prématurée : 5.5% vs. 6.2%, $p = 0.31$ , → Analyse en fonction du trimestre : femmes vaccinées au cours du deuxième trimestre vs femmes non vaccinées non vaccinées (8,1 % contre 6,2 %, $p < 0,001$ )  Petit poids de naissance : 6.2% vs 7.0%, $p = 0.20$
Fell <i>et al</i> (24)	Cohorte/Canada  Registre des naissances/base de données provinciale de vaccination	22 660 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin COVID-19 pendant la grossesse  74 930 femmes n'ayant pas été vaccinées à la fin de la grossesse	Admission en soins intensifs néonataux : aRR=0.85 [0.80-0.90]  Score d'Apgar à 5 mn <7 : aRR=0.84 [0.73-0.97]
Magnus <i>et al</i> (28)	Cohorte/Norvège Suède et Suède  Registre de naissances et de vaccination	28506 naissances (au-delà de 22 semaines) après exposition à au moins une dose	Petit poids par rapport à l'âge gestationnel : aOR = 0,97 [0,90 à 1,04]  Faible score d'Apgar à 5 mn : aOR = 0,97 [0,87 à 1,08]  Admission en soins néonataux : aOR, 0,97 [0,86 à 1,10]

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

Kharbanda <i>et al.</i> (3)	Cas-témoin/USA Vaccine Safety Datalink	3 160 avortements spontanés et 92 286 grossesses en cours	Probabilité d'exposition à une vaccination COVID-19 dans les 28 jours précédents ORa 1.02 (0.96-1.08).
Magnus <i>et al.</i> (16)	Cas-témoins/Norvège  Registre norvégien	4521 avortements spontanés avant 14 semaines de grossesse  13956 grossesses en cours au premier trimestre	Probabilité d'exposition à une vaccination COVID dans les 3 ou 5 semaines précédents OR 0.91 (0.75-1.10) et OR 0.81 (0.69-0,95) respectivement
Bleicher <i>et al.</i> (17)	Cohorte/Israël Auto-questionnaires en ligne	Femmes enceintes vaccinées (n=202)  Femmes enceintes non vaccinées (n=124)	Perte de grossesse jusqu'à 13 semaines de gestation : 2 (0,9 %) vs 1 (0,8 %), $p = 1,00$
Theiler <i>et al.</i> (18)	Cohorte/USA  Dossiers médicaux électroniques de la Mayo clinique	Femmes enceintes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant l'accouchement (n=140)  Femmes enceintes non vaccinées (n=1862)	Mortinaissance : 0 (0,0%) vs 6 (0,3%), $p=1,00$
Dick <i>et al.</i> (23)	Cohorte/Israël  Centre Universitaire	2,305 (41%) femmes enceintes vaccinées  3,313 (59%) femmes enceintes non vaccinées	Mort fœtale intra-utérine : 0,87% vs 1%, $p= 0,62$
Citu <i>et al.</i> (30)	Cohorte Roumanie  Clinique	927 femmes enceintes (au moins une dose)  2167 femmes enceintes non vaccinées	Avortements spontanés : 13,4 % vs 12,5 %, $p = 0,506$

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

**Résultats statistiquement significatifs**

Nouvelle étude par rapport précédent rapport

## Annexe 2.2. Caractéristiques des méta-analyses évaluant le risque du COVID pendant la grossesse

Référence	Période de recherche	Effectifs	Type d'études	Définition des cas et des témoins	Evaluation des biais/biais de publication	Conséquences maternelles	Prématurité et paramètres anthropométriques	Troubles néonataux	Décès <i>in utero</i>
Allotey et al (41)	1 <sup>er</sup> 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	<b>Décès maternels OR 2.85 (1.08–7.52) I<sup>2</sup> 0%; 8 études</b>  <b>Admission soins intensifs OR = 18.58 (7.53 to 45.82.95) I<sup>2</sup> = 0; 7 études</b>  Césarienne OR = 1.12 (0.91 to 1.38) I <sup>2</sup> = 57.6%; 21 études	<b>Prématurité OR 1.47 (1.14 to 1.91) I<sup>2</sup> = 18.60%; 18 études</b>	Décès néonataux OR=2.77 (0.92 to 8.37) I <sup>2</sup> = 0%; 8 études  <b>Admission en réanimation néonatale OR 4.89 (1.87–12.81) I<sup>2</sup> = 96.2%; 10 études</b>  Score d'Apgar à 5 min anormal 1.38 (0.71–2.70) I <sup>2</sup> 0 %; 6 études  Détresse fœtale OR=2.37 (0.77 to 7.31) I <sup>2</sup> = 0%; 2 études	<b>Mortinaissance OR=2.84 (1.25 to 6.45) I<sup>2</sup> = 0%; 9 études</b>
Wei S <i>et al.</i> (39)	Jusqu'au 29 janvier 2021	42 études portant sur 438 548 femmes enceintes	6 cohortes prospectives, 21 cohortes	Infection confirmée par le SRAS-CoV-2 chez une femme	Newcastle Ottawa/Non évalué	<b>Admission soins intensifs OR = 4.78 (2.03 to 11.25) I<sup>2</sup> = 76%; 5 études</b>	<b>Prématurité OR 1.82 (1.38 to 2.39) I<sup>2</sup> = 64%; 18 études</b>	Détresse fœtale OR=1.5 (0.64 to	<b>Mort <i>in utero</i> (20<sup>ème</sup> semaine de grossesse ou plus)</b>

			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><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>Petit poids de naissances OR=2.32 (0.26 to 21.07) I<sup>2</sup> = 85% ; 2 études</p>	<p>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>OR 2.11 (1.14 to 3.90) I<sup>2</sup> = 24%; 6 études</b></p>
Chmielewska B <i>et al.</i> (40)	1 er Janvier 2020 au 8 janvier 2021	31 études, portant sur 402 678 femmes enceintes	Etudes de cohortes et cas témoins	Femmes enceintes en période pandémique VS femmes enceintes en période pré-pandémique (cohortes historiques)	Newcastle Ottawa /Test d' Egger et évaluation visuelle des funnels plot. Pas de biais de publication détecté	<p><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>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%; 2études</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>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>Décès néonataux OR 1.01 (0.38-2.67) I<sup>2</sup> 85%; 3 études</p> <p>Score d'Appgar à 5 min &lt; 7 OR 1.15 (0.62-2.15) I<sup>2</sup> 44 %; 4 études</p> <p>Admission en réanimation néonatale OR 0.90 (0.80-1.01) I<sup>2</sup> = 0%; 7 études</p>	<p><b>Mort in utero OR 1.28 (1.07-1.54), I<sup>2</sup>=63% ; 12 études</b></p>

Melo et al. (38)	Jusqu'au 4 mai 2020	3 études	Cas témoins	Femmes enceintes présentant une infection positive vs femmes enceintes négatives au COVID-19	Newcastle Ottawa/Non évalué		Prématurité OR 2.25 ((0.96, 5.31), I <sup>2</sup> = 0% ; 3 études  Poids de naissance MD = -124.16 ( -260.54, 12.22; p = 0.07) I <sup>2</sup> = 0%, 3 études		
Yang et al (42)	Jusqu'au 14 août 2021	44 études		Femmes enceintes en période pandémique VS femmes enceintes en période pré-pandémique (cohortes historiques)	Newcastle Ottawa/Non évalué	<b>Décès maternels OR 1.15 (1.05-1.26) I<sup>2</sup> 0%; 4 études</b>	Prématurité (< 37 semaines) OR 0.95 ((0.80, 1.13), I <sup>2</sup> = 92% ; 6 études  Prématurité (< 34 semaines) OR= 0.86 (0.74-1.01) I <sup>2</sup> = 67 % ; 10 études  Prématurité (< 32 semaines) OR=0.93 (0.79-1.10) I <sup>2</sup> =95 % ; 18 études  Prématurité (< 28 semaines) OR 0.90 (0.81-1.00) I <sup>2</sup> =48 % ; 13 études  Petit poids de naissance OR=0.92 (0.81-1.04) I <sup>2</sup> =70 % ; 10 études  Très petit poids de naissance OR=1.03 (0.71-1.79) I <sup>2</sup> =65 % ; 5 études  Poids de naissance extrêmement faible	Décès néonataux OR= 1.56 (0.98-2.49) I <sup>2</sup> = 94 % ; 6 études	Mort in utero OR 1.10 (0.98- 1.24), I <sup>2</sup> =54% ; 25 études
							OR= 0.83 (0.32-2.17) I <sup>2</sup> =72 % ;4 études		

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)



## **Grossesse et SARS-CoV-2 : L'impact d'une infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte et chez le fœtus - La vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte**

---

Le SARS-CoV-2 a été pour la première fois identifié en décembre 2019 à Wuhan, dans la province chinoise de Hubei. Ce coronavirus est responsable de la pandémie de COVID-19, ayant bouleversé la vie de chacun. D'un état asymptomatique à une admission en réanimation, les conséquences de cette infection varient d'une personne à une autre. Le mécanisme de cette infection ainsi que les traitements sont toujours étudiés. La transmission de ce virus entre la mère et son enfant, lors d'une grossesse ou de l'allaitement, reste floue et les conséquences d'une infection chez la femme enceinte et son enfant peuvent être graves. Bien qu'aucun signal n'ait été retenu à ce jour, la vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte reste toujours surveillée, notamment les effets indésirables suivants : les effets thromboemboliques, les morts in utero, les HELLP syndromes, les contractions utérines et les métrorragies. L'enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins anti-COVID-19 chez les femmes enceintes et allaitantes menée par les CRPV de Lyon et de Toulouse permet d'évaluer le bénéfice d'une vaccination par rapport au risque d'une infection chez cette population.

---

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, grossesse, enceinte, vaccination anti-COVID-19

## **Pregnancy and SARS-CoV-2: The impact of SARS-CoV-2 infection on pregnant women and the fetus - COVID-19 vaccination in pregnant women**

---

SARS-CoV-2 was first identified in December 2019 in Wuhan, province of Hubei in China. This coronavirus is responsible for the COVID-19 pandemic, having turned everyone's life upside down. From an asymptomatic state to admission to intensive care, the consequences of this infection vary from one person to another. The mechanism of this infection as well as the treatments are still being studied. The transmission of this virus between the mother and her child, during pregnancy or breastfeeding, remains unclear and the consequences of an infection in the pregnant woman and her child can be serious. Although no signal has been retained to date, anti-COVID-19 vaccination in pregnant women is still monitored, in particular for the following adverse effects: thromboembolic effects, in utero deaths, HELLP syndromes and cases of uterine contractions and metrorrhagia. The pharmacovigilance survey on the adverse effects of anti-COVID-19 vaccines in pregnant and breastfeeding women conducted by the Lyon and Toulouse CRPVs allows to evaluate the benefit of vaccination compared with the risk of infection in this population.

---

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, pregnancy, pregnant, COVID-19 vaccination

