

Vacciner les femmes enceintes contre la Covid-19 ?

La HAS (Haute Autorité de Santé française) recommande de vacciner les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité, le diabète ou les maladies cardiovasculaires, ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle (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) avec les vaccins Pfizer, Moderna ou Janssen (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/>

[avis_n2021.0025_ac_seesp_du_1er_avril_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_ledition_2021_du_calendrier_des_vaccinations_et_re.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0025_ac_seesp_du_1er_avril_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_ledition_2021_du_calendrier_des_vaccinations_et_re.pdf))

La DGS (Direction Générale de la Santé, France) (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf) désigne les femmes enceintes à partir du second trimestre de la grossesse comme « cible » vaccinale pour les vaccins à ARNm Pfizer et Moderna.

Dans une note du 25 avril 2021, la DGS « élargit les compétences vaccinales des sages-femmes en les autorisant à prescrire le vaccin AstraZeneca aux femmes et à l'entourage de la femme enceinte et de l'enfant pendant la période postnatale » (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_46_janssen_az.pdf) : s'agit-il d'injecter le vaccin Astra Zeneca aux femmes enceintes sans précision d'âge ou de comorbidité? Ceci n'est pas précisé par la HAS !

Quel serait le rapport bénéfices/risque de vacciner les femmes enceintes ?

Maladie Covid-19 chez la femme enceinte

Une méta-analyse a recensé 192 études et trouvé un taux de létalité chez les femmes enceintes atteintes de Covid-19 de 0,02% (décès toutes causes) (*Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis* <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320>).

Une comparaison de la mortalité chez les femmes enceintes atteintes de Covid-19 avec celle des femmes non enceintes atteintes de Covid-19 en âge de procréer ne montre pas de différence significative. Les femmes enceintes Covid+ ont plus tendance à être admises en soins intensifs (1,8% contre 1,7% pour les femmes non enceintes) mais ceci est sans doute dû aux protocoles de soins qui considèrent les FE comme des personnes à risque (biais de recrutement). Donc le fait d'être enceinte ne semble pas être un facteur de risque parmi les femmes Covid+.

Une comparaison entre femmes enceintes avec ou sans Covid montre au contraire une mortalité supérieure et des résultats cliniques plus mauvais pour les Covid+. Mais les auteurs avouent avoir une faible confiance dans leurs résultats.

Des facteurs de risques sont associés à ces mauvais résultats cliniques : obésité, diabète gestationnel, hypertension, âge supérieur à 35 ans.

Étant donnée la comparaison entre FE (femmes enceintes) et FNE (femmes non enceintes) atteintes de la Covid-19, il semble donc que ce soient les facteurs de risques qui entraînent la sévérité de l'infection Covid et non le fait d'être enceinte.

Malheureusement les participants avec ces facteurs de risques n'ont pas été inclus dans les essais de vaccins (ou en nombre insuffisant pour obtenir des résultats exploitables).

Essais cliniques des vaccins

Les essais cliniques n'ont pas inclus de femmes enceintes et ont recommandé une contraception aux participantes.

Moderna :Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine December 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2035389 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

Page 45 du rapport de la FDA (<https://www.fda.gov/media/144434/download>), 6 vaccinées sont tombées enceintes, on ne connaît pas le résultat de la grossesse à la date de publication du rapport (17 décembre 2020).

Pfizer (Protocol for: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577). En décembre 2020, la FDA ne connaît pas le résultat des grossesses étant intervenues chez les vaccinées (112 personnes concernées) ; d'après l'EMA, février 2021, 9 de ces femmes enceintes ont été retirées de l'essai sans plus de précision.

Au cours des essais cliniques des vaccins à ARN, il est demandé aux participants mâles de ne pas donner de sperme pendant au moins 28 jours après la dernière dose ; d'être abstinent ou d'utiliser un préservatif. Les femmes ne devront ni être enceintes ni allaitantes pour participer et devront prendre une contraception pour un minimum de 28 jours après la dernière dose (https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf).

Vaccin Janssen (J&J) : l'essai de phase 3 n'a pas été publié . L'EMA et la FDA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen> <https://www.fda.gov/media/146217/download>) reconnaissent qu'il y a peu de données sur les femmes enceintes. Malgré l'exclusion des FE de l'essai, 8 grossesses ont été rapportées dans les essais (4 vaccinées, 4 placebo) ; un avortement spontané et une grossesse ectopique ont été observés chez les vaccinées.

Cycles menstruels et Covid-19

Il existe une étude (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522626/#:~:text=Conclusions,volume%20decrease%20or%20cycle%20prolongation>) qui a examiné rétrospectivement des femmes en Chine qui avaient contracté naturellement le COVID et l'effet de l'infection sur les hormones sexuelles, la réserve ovarienne et les règles. L'étude a révélé que 28% (soit plus de 1 femme sur 4) avaient une modification de la longueur de leur cycle menstruel, 25% avaient une modification du volume de leur cycle menstruel et les concentrations d'hormones étaient modifiées. Les règles impliquent également le système immunitaire. (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/WHE.13.32>)

Les vaccins sont conçus pour déclencher une réponse immunitaire, et le cycle féminin est lié au système immunitaire, il est donc possible que les vaccins modifient temporairement le cours normal des événements. De nombreuses alertes sur une modification du cycles menstruel sont apparues dans la presse. Une chercheuse de l'Université de l'Illinois a décrit sa propre expérience sur Twitter <https://twitter.com/KateClancy/status/1364671490772320259> et a demandé si d'autres personnes avaient connu des changements menstruels après une vaccination. Elle a reçu de nombreuses réponses positives et elle et son collègue de l'Université de Washington à St. Louis l'ont

transformée en une enquête formelle. <https://redcap.healthinstitute.illinois.edu/surveys/index.php?s=LL8TKKC8DP>

Il existe une étude post-commercialisation qui recense les effets indésirables des vaccins Covid chez les femmes enceintes dans la vie réelle

Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons (21 avril 2021)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104983>

Liens d'intérêts des auteurs : aucun sauf qu'ils travaillent tous au CDC et de plus : Le Dr Liu et son conjoint travaillent pour Ethicon|Johnson & Johnson, particulièrement sur la robotique chirurgicale, et possèdent 50 actions de JNJ ; le conjoint possède également 20 actions de Moderna.

Il s'agit d'une surveillance active par smartphone des femmes enceintes vaccinées aux USA (avec les vaccins ARNm Pfizer et Moderna). Le système envoie des messages sms avec les liens vers les

sites expliquant les EI, le suivi est effectué pendant 12 mois.

Pendant la 1ère semaine : le système incite à déclarer les EI au VAERS (vaccine Adverse Effects Report System), mais seules 14,7% des personnes identifiées sont enrôlées dans ce registre (v-safe pregnancy register). Il s'agit presque exclusivement de personnels de santé (94%).

Dans l'étude principale (14 décembre 2020 au 28 février 2021) 72% des vaccinations ont eu lieu pendant le premier ou le deuxième trimestre de grossesse et donc ces grossesses ne sont pas terminées au moment de la publication.

Sur les 3958 personnes incluses (sur un total de 35 691 femmes enceintes vaccinées, soit 11 %) seules 827 ont eu une grossesse à terme, soit 21%, on ne connaît pas le résultat pour les 79% restantes.

D'après ce que l'on peut comprendre malgré le manque de précisions fournies, les grossesses des femmes vaccinées pendant le troisième trimestre entre décembre et fin février 2020 et qui ont donc accouché entre cette période et avril 2021 sont bien sûr comptabilisées. Les auteurs y ajoutent aussi les grossesses interrompues par fausse couche pour les femmes vaccinées au cours du premier ou du second trimestre, lorsque ces femmes ont déclaré cette fausse couche au système de surveillance. Le nombre de femmes vaccinées au cours des premier (avant 14 semaines de grossesse) et second trimestre (entre 14 et 28 semaines) dans cette étude s'élève respectivement à 1224 et 1714 pour un total de 2938.

96 fausses couches ont été rapportées avant 13 semaines de gestation et 8 entre 14 et 20 semaines, ce qui donne 7,8% de fausses couches (avec l'approximation que les FC sont rapportées avant 13 semaines et les grossesses avant 14).

Pourquoi ne pas avoir fait figurer ce pourcentage sur le tableau 4 sur la ligne « fausse couche avant 20 semaines » ? Pourquoi ne pas avoir comptabilisé les FC avant 20 semaines pour pouvoir les comparer au taux habituel de FC (qui est selon les études de 10 à 26%) ?

Pour avoir une comparaison valable, il aurait fallu comptabiliser les femmes vaccinées avant 20 semaines et calculer le % de FC avant 20 semaines pour pouvoir le comparer au taux habituel. Les auteurs de l'étude disposent certainement de ces données.

Le pourcentage obtenu en faisant le rapport 104/827 ne veut absolument rien dire et n'aurait pas dû être accepté dans une revue à comité de lecture : 104 représente le nombre de FC avant 20 semaines et 827 le nombre de grossesses menées à terme dont la majorité concerne des femmes vaccinées au cours du troisième trimestre (après 28 semaines).

On a l'impression que les auteurs ont procédé ainsi afin d'obtenir un pourcentage inclus

dans la fourchette habituelle (12,6% pour une fourchette entre 10 et 26%) ; alors que le pourcentage calculé d'après leurs données avant 13 semaines, de 7,8%, leur était donc plus favorable.

Pourquoi ne pas avoir attendu que toutes les grossesses soient menées à terme pour publier l'étude ?

On lit aussi, Table S4 (matériel supplémentaire, concerne les EI reportés sur le VAERS seulement) : 50% des vaccinations ont eu lieu pendant le premier trimestre de grossesse, l'EIG (effet indésirable grave) le plus souvent rapporté est la fausse couche (46 au total dont 37 dans le premier trimestre).

La conclusion de l'article mérite d'être reproduite

Limitations

« Nous n'avons pas été en mesure d'évaluer les effets indésirables qui pourraient être associés à une exposition en début de grossesse, tels que les anomalies congénitales, car aucune des femmes enceintes qui ont été vaccinées en début de grossesse n'a eu de naissance vivante enregistrée dans le registre des grossesses v-safe à ce jour ; le suivi est en cours. En outre, la proportion de femmes enceintes ayant déclaré un avortement spontané peut ne pas refléter les proportions post-vaccination réelles, car les participantes peuvent avoir été vaccinées après la période de risque le plus élevé du premier trimestre, et les pertes de grossesse très précoces peuvent ne pas être reconnues.

Alors que certaines grossesses ayant fait l'objet d'une vaccination au premier et au début du deuxième trimestre ont été menées à terme, la majorité est en cours, et une comparaison directe des résultats sur la base du moment de la vaccination est nécessaire pour définir la proportion d'avortements spontanés dans cette cohorte. En raison des contraintes liées à la taille de l'échantillon, les résultats de la grossesse et de la période néonatale ont été calculés en tant que proportion plutôt qu'en tant que taux. »

« Parmi les affections spécifiques à la grossesse signalées au VAERS après la vaccination par Covid-19, la fausse couche était la plus fréquente. Ceci est similaire à ce qui a été observé pendant la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009 après l'introduction du vaccin inactivé contre la grippe H1N1 2009, où la fausse couche était l'événement indésirable le plus fréquent rapporté par les femmes enceintes ayant reçu ce vaccin. »

Tout ceci amène à penser que le taux de fausses couches après vaccination dans le premier trimestre de la grossesse est supérieur à ce qui est exposé mais que les auteurs font tout pour le cacher !

On apprend aussi des choses intéressantes sur les EIG déclarés lors d'une surveillance active car les auteurs ont suivi aussi beaucoup de femmes non enceintes.

Le nombre d'effets indésirables notifiés est beaucoup plus important après la deuxième dose de vaccins ARNm qu'après la première. Après la deuxième dose de vaccin Moderna et Pfizer respectivement, 75% et 60% des femmes signalent l'EI « fatigue » (qui signifie en français épuisement et non simple fatigue), 70% et 50% des maux de tête (donc un effet neurologique), 70% et 50% des myalgies (indiquant une pathologie musculaire inflammatoire <https://www.univadis.fr/viewarticle/approche-diagnostique-des-myalgies-592571>) : ces pourcentages sont beaucoup plus élevés qu'après la première dose.

Au total 623 631 femmes non enceintes ont été suivies pour les effets indésirables graves (table S3, les participantes devaient rapporter les EI qu'elles considéraient comme sévères

c'est à dire qui rendent les activités quotidiennes impossibles ou difficiles et de la fièvre supérieure à 39°C) : après la seconde dose de vaccin ARNm, 15% ont subi une « fatigue », 10% une mal de tête, 14% une myalgie, 1,9% de la fièvre > 39°C, 9% des frissons. Ces pourcentages sont beaucoup plus élevés que ceux trouvés par une surveillance passive comme pour les systèmes américain (VAERS) ou européen (EudraVigilance).

28% des femmes enceintes n'ont pas reçu la deuxième dose de vaccin, 38% des femmes non enceintes n'ont pas reçu la deuxième dose : il n'est pas dit pour quelle raison. On ne sait pas si la date de la deuxième injection n'était pas encore arrivée au moment de la fin de l'étude ou si elles ne se sont pas présentées. Si elles ne se sont pas présentées cela pourrait être dû aux effets indésirables suivant la première dose (mais non notifiés?).

Conclusion

Le fait d'être enceinte ne semble pas être un facteur de risque pour la Covid-19 pour les femmes sans facteurs de risque autre (obésité, diabète, hypertension). La létalité chez les femmes enceintes atteintes de Covid-19 est de 0,02% (décès toutes causes).

Un nombre important de femmes rapportent une modification du cycle menstruel après vaccination contre la Covid-19.

L'étude post-commercialisation qui recense les effets indésirables des vaccins Covid chez les femmes enceintes dans la vie réelle ne permet pas pour l'instant d'exclure une augmentation des fausses couches après vaccination.

Au vu de ces données le rapport bénéfices/risques de ce vaccin ne semble pas favorable pour les femmes enceintes en général. Pour les femmes enceintes de plus de 35 ans et avec facteur de risque, les risques de la maladie Covid sont augmentés comme pour toute personne avec facteur de risque. Mais les essais sur les vaccins ne permettent pas de conclure sur leur efficacité et sécurité chez ces personnes. Les médecins et les sage-femmes doivent donc évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque cas particulier et ils ne sont pas aidés en cela par les injonctions contradictoires de la HAS et de la DGS !