

Folia Pharmacotherapeutica mars 2023

Vaccins COVID-19 à ARNm chez la femme enceinte : nouvelles preuves de sécurité

Message clé

Une vaste étude observationnelle (BMJ, 2022¹) vient confirmer les données rassurantes d'études antérieures, montrant l'absence d'effets néfastes sur la grossesse et sur l'enfant de la vaccination contre la COVID-19 avec des vaccins à ARNm pendant la grossesse. Un message qui rejoint les avis formulés par les sources que nous consultons en matière de grossesse et d'allaitement, à savoir le Lareb (Pays-Bas) et le Crat (France).

Il existe peu de données sur la sécurité des vaccins COVID-19 « non ARNm » aux différents stades de la grossesse, et cette étude ne fournit aucune information à ce sujet. Par ailleurs, l'étude ne fournit que peu de nouvelles données sur l'utilisation de vaccins à ARNm pendant le premier trimestre.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Il est important de mener des études observationnelles à grande échelle et bien conçues pour évaluer la sécurité de la vaccination anti-Covid pendant la grossesse. L'étude observationnelle abordée ici (BMJ, 2022¹) a évalué si la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse exposait à un risque accru de naissance prématurée, de faible poids de naissance ou de mortalité périnatale.

L'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse expose la femme enceinte à un risque accru d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de mortalité, en particulier si elle est infectée pendant le troisième trimestre². Le risque absolu de développer une forme grave de COVID-19 reste faible. De plus, l'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse est également associée à un risque plus élevé de pré-éclampsie, de naissance prématurée, de retard de croissance intra-utérin et de mortalité périnatale. Ces conclusions sont principalement basées sur des études menées entre 2019-2021. Une étude plus récente (novembre 2021 à juin 2022) révèle que même pendant la période de circulation des variants Omicron moins pathogènes, les femmes enceintes infectées par le SARS-CoV-2 sont exposées à un risque accru de morbidité sévère et de mortalité, en particulier les femmes symptomatiques et non vaccinées³⁻⁵.

Il ressort d'études observationnelles que les femmes enceintes vaccinées ont moins de risque de développer une forme grave de COVID-19 que les femmes enceintes non vaccinées⁵⁻⁹. Par conséquent, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm (Pfizer/Moderna) de toutes les femmes enceintes non encore vaccinées, quel que soit leur âge et le trimestre de grossesse (Avis 9622, 2021). Cette recommandation s'appuie sur les données rassurantes d'études observationnelles dont la plupart portaient sur les vaccins Pfizer ou Moderna. Le CSS souligne que la **présence de comorbidités** telles que IMC augmenté avant la grossesse, hypertension ou diabète, ou la **présence d'un haut risque d'exposition au SARS-COV-2** est un argument supplémentaire pour recommander la vaccination chez la femme enceinte [voir Folia de mai 2021]^{10,11}.

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective canadienne menée à grande échelle, dont l'objectif était d'évaluer le risque de naissance prématurée avant 37 semaines, de naissance très prématurée (avant 32 semaines), de faible poids de naissance (<10e percentile) et de mortalité périnatale après la vaccination contre la COVID-19.

Résultats en bref

Au cours de la période étudiée (1/5/21 au 31/12/21), 85 162 femmes ont accouché, dont 43 099 (50,6%) avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à ARNm contre la COVID-19 pendant leur grossesse. Parmi les femmes vaccinées, 34 526 femmes (80,1%) avaient reçu le vaccin Comirnaty® (vaccin monovalent de

Pfizer) et 8 453 femmes (19,6%) le vaccin Spikevax® (vaccin monovalent de Moderna). Moins de 1% avaient reçu un vaccin « non ARNm ».

Les résultats étaient similaires quel que soit le trimestre de la grossesse, le vaccin et le nombre de doses utilisées pour la vaccination pendant la grossesse. Chez les femmes vaccinées, par rapport aux femmes non vaccinées, le **risque de naissance prématurée** (incidence cumulée de 6,5% contre 6,9%), **de faible poids de naissance** (9,1% contre 9,2%) **ou de mortalité périnatale** (0,25% contre 0,44%) n'était **pas augmenté**.

Limites de l'étude

Les chercheurs ont corrigé l'effet de certains facteurs de confusion connus pour être associés à la prématurité ou à la mortalité périnatale, tels que le tabagisme, des conditions socio-économiques défavorables et la consommation de substances. Malgré cet ajustement, il est toujours possible que d'autres facteurs de confusion n'aient pas été pris en compte.

Les grossesses interrompues avant 20 semaines n'ont pas été incluses en raison de l'enregistrement incomplet des données dans la base de données étudiée. Des études antérieures n'ont toutefois observé aucun risque accru de fausse couche après vaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19 chez les femmes dont la grossesse s'était terminée avant 20 semaines^{12,13}.

Relativement peu de femmes ont été vaccinées au cours du premier trimestre de la grossesse (12,1%). Les données disponibles sont donc insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur l'effet de la vaccination contre la COVID-19 au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cette étude ayant seulement évalué la sécurité des vaccins à ARNm pendant la grossesse, elle ne permet pas de se prononcer sur la sécurité d'utilisation des autres vaccins COVID-19 pendant la grossesse.

Commentaires du CBIP

Cette étude observationnelle confirme les conclusions d'études précédentes. Après la vaccination COVID-19 de la femme enceinte, il n'y a pas de risque augmenté de naissance prématurée, de faible poids de naissance et de mortalité périnatale. La conclusion selon laquelle la vaccination COVID-19 avec un vaccin à ARNm est sûre pendant la grossesse est conforme aux avis du Lareb et du Crat, nos sources en matière de grossesse et d'allaitement.

La stratégie de vaccination de la femme enceinte reste donc inchangée (CSS, Avis 9724, 06/07/22) :

1. Toute femme enceinte qui n'a pas encore été vaccinée : primo-vaccination complète et première dose de rappel 6 mois après la primo-vaccination.
2. Toutes les femmes enceintes qui ont déjà reçu une dose de rappel : deuxième dose de rappel, avec intervalle minimum de 3 mois, mais de préférence de 6 mois entre les doses de rappel.
3. Femmes enceintes ayant reçu deux rappels : au moment de la recommandation (février 2023), aucune dose de rappel supplémentaire n'est nécessaire.

L'auteur d'un récent éditorial paru dans le British Medical Journal¹⁴ pointe quelques interrogations qui subsistent au sujet de la vaccination COVID-19 pendant la grossesse dans la phase actuelle de la pandémie/épidémie. Cet éditorial se rattache à une étude du BMJ¹⁵ ayant montré que la vaccination maternelle au cours du troisième trimestre protège l'enfant dans ses premiers mois de vie contre une infection à SARS-CoV-2 et contre l'hospitalisation due à cette infection (enfants nés entre mai 2021 et mars 2022). Voici les interrogations qui restent sans réponse pour le moment.

1. Les variants qui circulent actuellement diffèrent de ceux qui ont été évalués dans cette étude et dans les études antérieures chez la femme enceinte [en Belgique, les variants les plus dominants actuellement sont Omicron BQ (63,1%), Omicron BA.2.75 (11,5%) et Omicron XBB.1.5 (4,9%),

situation en février 2023¹⁶]. On ne sait pas si la protection est la même contre les variants actuellement en circulation. On ne sait pas non plus quelle est la protection conférée par les vaccins bivalents chez la mère et l'enfant.

2. Le moment optimal de la vaccination pendant la grossesse reste à établir. Les données actuelles montrent une meilleure protection du nouveau-né lorsqu'une vaccination de rappel est administrée au cours du troisième trimestre. Ce bénéfice associé à l'administration au cours du troisième trimestre doit être mis en balance avec les risques potentiels d'une infection à SARS-CoV-2 avant le troisième trimestre.
3. Chez les femmes ayant au moins suivi le schéma de vaccination de base, il reste à déterminer si une (nouvelle) vaccination de rappel pendant la grossesse apporte un bénéfice supplémentaire. [Ndlr : notons par ailleurs que le bénéfice supplémentaire d'une nouvelle vaccination de rappel chez la femme enceinte pourrait être moindre en raison de l'immunité naturelle acquise suite à la très forte circulation des variants Omicron plus récents.]

Sources

1 Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2022;378:e071416. Published 2022 Aug 17. doi:10.1136/bmj-2022-071416

2 Coronavirus infectie (COVID-19) tijdens de zwangerschap. Site Web Lareb (dernière consultation le 21 février 2023)

3 Centers for Disease Control and Prevention. Precautions for people with certain medical conditions. Site Web CDC (dernière consultation le 22 juin 2022)

4 Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al, for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. doi:10.1136/bmj.m3320

5 Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817-26. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

6 Morgan, J.A., et al., Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol*, 2022. 139(1): p. 107-109.

7 Eid, J., et al., Decreased severity of COVID-19 in vaccinated pregnant individuals during predominance of different SARS-CoV-2 variants. *Am J Reprod Immunol*, 2022.

8 Dagan, N., et al., Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*, 2021.

9 de Freitas Paganoti, C., et al., COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(5).

10 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Site Web Lareb (dernière consultation le 14 décembre 2022)

11 Le Crat. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement Site Web du Crat (dernière consultation le 5 janvier 2022)

12 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* 2021;385:2008-10. doi:10.1056/NEJMc2114466

13 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA* 2021;326:1629-31. doi:10.1001/jama.2021.15494

14 Danino D, Youngster I. Protecting infants through covid-19 vaccination during pregnancy. *BMJ*. 2023;380:p241. Published 2023 Feb 8. doi:10.1136/bmj.p241

15 Jorgensen S C J, Hernandez A, Fell D B et al. Maternal mRNA covid-19 vaccination during pregnancy and delta or omicron infection or hospital admission in infants: test negative design study *BMJ* 2023; 380 :e074035 doi:10.1136/bmj-2022-074035

16 Belgium COVID-19 Epidemiological Situation 2022 Sciensano. Site Web Sciensano (dernière consultation le 14 février 2023).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.