

VACCINS COVID à ARN

Rédaction : S. KHETTAR

Validation : A. GOURAUD, J. COTTIN, T. VIAL

Version : V1 [20 01 2021]

Les données cliniques actuellement disponibles sur les vaccins à ARN contre la COVID-19 sont issues des essais pivots desquels étaient exclues les femmes enceintes ou allaitantes. Les bases du raisonnement pour cette population sont donc principalement fondées sur des données précliniques avec ces vaccins ainsi que sur les quelques données observationnelles dont on dispose¹.

GROSSESSE

COVID et Grossesse

Par analogie avec les autres infections respiratoires virales, comme la grippe, les femmes enceintes sont **considérées comme plus à risque de développer des formes sévères de la COVID-19 à partir du 3^{ème} trimestre**.

Les données récentes disponibles vont dans ce sens, en particulier lorsque les femmes enceintes présentent des facteurs de risque^{2,3,4}. Cependant, l'interprétation de ces données reste délicate de par le risque de biais (par ex informations manquantes sur les facteurs de confusion ou différences de prise en charge hospitalière entre les groupes). Une méta-analyse récente rapporte les mêmes tendances, néanmoins difficiles à interpréter de par l'hétérogénéité entre les études⁵.

Une détection du virus dans le lait et le placenta alimente aussi l'hypothèse d'une transmission verticale du virus au fœtus^{4,6,7}.

Les données sont encore insuffisantes, y compris concernant les risques pour le fœtus et le nouveau-né et actuellement des investigations sont en cours pour définir/préciser ces risques^{4,8,9}: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=covid-19%20and%20pregnancy> [08/01/2021].

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

² Ellington S et al. 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. 2020;69(25):769- 75.

³ Collin J et al. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):819-22.

⁴ Badr DM et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women ≥ 20 weeks' gestation infected with COVID-19? A multicenter case-control study with propensity score matching. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020.

⁵ Jafari M et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021 Jan 2;e2208.

⁶ Vivanti AJ et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11(1):3572

⁷ Zeng L et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARSCoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020.

Données disponibles avec les vaccins

Reprotoxicité :

Comirnaty® et Vaccin Moderna : Les données de reprotoxicité ne montrent pas d'effet sur la fertilité, le déroulement de la grossesse, et aucun effet teratogène, foetotoxique ou sur le développement post-natal n'a été rapporté. Cependant aucune donnée sur le passage placentaire n'est disponible^{1,10}.

Essais cliniques

Dans l'étude de phase 2/3 du vaccin Comirnaty®, 23 femmes ont découvert leur grossesse mais les données de suivi ne sont actuellement pas connues. Quatre études des laboratoires Pfizer sont planifiées afin d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité de la vaccination durant la grossesse¹.

S'agissant de vaccins non vivants, **aucun risque d'infection chez la mère ou l'enfant n'est attendu. Ce n'est que le manque de donnée clinique de sécurité durant la grossesse qui invite à la prudence quant aux recommandations de vaccination chez la femme enceinte.**

Propositions de recommandations pour la vaccination

Vaccination et désir de grossesse

Le bénéfice de la prévention de la COVID-19 et de ses conséquences sur la grossesse pourrait amener les femmes à attendre d'être vaccinées avant de prévoir la grossesse selon le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists^{11,12} (UK). **Dans cette situation, ou chez des femmes qui souhaitent une grossesse dans les suites de la vaccination, il n'apparaît pas justifié de proposer un délai après la vaccination pour débuter une grossesse. En revanche, il est raisonnable de proposer de différer un projet de grossesse dans l'attente de la fin du schéma vaccinal.**

Vaccination pendant la grossesse

Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une vaccination en routine chez toutes les femmes enceintes. En revanche, le **bénéfice de la vaccination semble important pour les femmes présentant des facteurs de risque de développer des formes sévères de la COVID ou fortement susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle. Une évaluation individuelle du risque reste indispensable dans ce contexte et au**

⁸ Khalil A et al. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. JAMA. 2020

⁹ Panchaud A et al. An international registry for emergent pathogens and pregnancy. Lancet. 2020;395(10235):1483-4

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf

¹¹ <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>

¹²

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950113/cvi-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-dec-2020-revised.pdf

stade actuel des connaissances, comme le recommande certains organismes^{11,12,13} et l'exprime de façon équivalente le RCP actuel de Comirnaty et du vaccin Moderna^{1,10}.

Si une vaccination a été réalisée alors que la grossesse était encore méconnue, il n'existe aucun élément inquiétant et ces patientes devront être rassurées, et la deuxième injection pourra être réalisée en fonction de l'estimation du risque individuel de la COVID-19.

Suivi des femmes enceintes vaccinées

Le **réseau TERAPPEL**¹⁴ (composés de CRPV) a, entre autres, pour mission l'évaluation des risques et de la sécurité des médicaments au cours de la grossesse. L'un de ces objectifs est d'améliorer les connaissances sur le profil de sécurité des médicaments chez la femme enceinte.

N'hésitez pas à contacter les CRPV impliqués afin de contribuer à une meilleure connaissance des vaccins en particulier chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT

Les positionnements sur la conduite à tenir en cas de vaccination contre la COVID-19 chez la femme allaitante sont différents selon les pays. Dans le RCP européen de Comirnaty® l'allaitement n'est pas une contre-indication. Le libellé est purement factuel (« *On ne sait pas si Comirnaty est excrété dans le lait maternel* »¹⁵) et ne propose aucune conduite à tenir^{1,16}.

Après injection, l'ARNm est traduit en protéine S (spike) puis rapidement détruit. Les nanoparticules lipidiques l'enveloppant sont dégradées progressivement et il est peu probable qu'elles atteignent la circulation sanguine à des concentrations significatives. Si tel est le cas, une excrétion dans le lait des nanoparticules lipidiques vaccinales apparaît encore moins probable^{17,18}. Dans l'hypothèse où un tel passage serait observé, le site Lactmed rappelle que les nanoparticules lipidiques seraient détruites par les enzymes du tractus gastro-intestinal de l'enfant allaité^{19, 20, 21}.

¹³ <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>

¹⁴ <https://www.aurore-perinat.org/wp-content/uploads/2017/11/flyer-TERAPPEL-VF.pdf>

¹⁵ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8418ad3b65127dec057c91eae7fa3e4b.pdf

¹⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>

¹⁷ Pardi N et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. J Control Release. 2015 Nov 10; 217: 345–351.

¹⁸ <https://abm.memberclicks.net/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation>

¹⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565969/>

²⁰ Le TK, Paris C, Khan KS, et al. Nucleic acid-based technologies targeting coronaviruses. Trends Biochem Sci. 2020

²¹ DONOVAN MD et al. Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: the molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption. Pharm Res. 1990 Aug;7(8):863-8.

Sur ces bases, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), autorise la vaccination des femmes qui allaitent sans restriction²² et l'*Academy of Breastfeeding Medicine* américaine ne recommande pas l'arrêt de l'allaitement chez les femmes vaccinées contre la COVID-19²³.

Nos propositions sont les suivantes.

Si une femme qui allaite ou souhaite allaiter appartient à un groupe à risque du fait de ses pathologies ou de son activité professionnelle, situation dans laquelle un bénéfice individuel du vaccin est attendu, il n'y a pas lieu de suspendre l'allaitement ou de différer la vaccination. Dans les cas où le bénéfice individuel est moindre, et dans l'attente de données complémentaires on peut suggérer, par prudence, de différer la vaccination après la fin de la période d'allaitement.

²² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>

²³ <https://abm.memberclicks.net/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation>