

Gynécologie-obstétrique

Grossesse et Covid-19: recommandations médicamenteuses et vaccinales en 2021

KARINE LEPIGEON^{a,*}, Dre CHRISTIANE S. EBERHARDT^{b,*}, Dr GUILLAUME FAVRE^a, Pr DAVID BAUD^a et Pre BEGOÑA MARTINEZ DE TEJADA^{c,d}

Rev Med Suisse 2022; 18: 165-8 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.767.165

Durant cette crise sanitaire mondiale, le Covid-19 n'a malheureusement pas épargné les femmes enceintes. Celles-ci sont plus à risque d'être infectées, de développer des formes sévères et d'avoir des complications obstétricales. Dans cet article, nous allons parler des risques liés au Covid-19 durant la grossesse et notamment des données existantes sur les médicaments à administrer en cas de maladie et comment éviter l'infection et ses complications grâce à la vaccination.

Pregnancy and COVID-19: drugs and vaccine guidelines in 2021

During this global health crisis, COVID-19 unfortunately did not spare pregnant women, who are at greater risk of becoming infected, developing severe forms and having obstetric complications. In this article we will talk about the risks associated with COVID-19 during pregnancy and in particular the existing data on the drugs to be administered in the event of illness and how to avoid infection and its complications through vaccination.

INTRODUCTION

Durant cette crise sanitaire mondiale, le Covid-19 n'a malheureusement pas épargné les femmes enceintes. La grossesse induit de manière physiologique une plus grande vulnérabilité à certaines infections virales, en raison de variations anatomiques, immunologiques et hormonales. Par exemple, il y a un risque augmenté de forme grave et de décès liés à l'infection par la grippe saisonnière, la grippe H1N1 en particulier, mais aussi par les coronavirus qui ont sévi dans le passé, le SARS-CoV-1 et le Mers-CoV (Middle-East Respiratory Syndrome).¹

Cette vulnérabilité s'observe à nouveau avec la pandémie actuelle à SARS-CoV-2. Presque deux ans après le début de la pandémie, la littérature scientifique a montré que les femmes enceintes sont plus à risque d'être infectées (+ 70%),² avec une augmentation du risque de développement de formes sévères. Le taux d'hospitalisations en soins intensifs est estimé entre 8 et 11%, soit 2 à 3 fois supérieur à celui des femmes non enceintes du même âge. Les facteurs de risque principaux

d'évolution défavorables sont la présence de comorbidités pulmonaires, un diabète préexistant, l'âge maternel avancé et l'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²).³

Les conséquences de l'infection sur les issues obstétricales sont principalement l'augmentation de l'incidence des naissances prématurées, essentiellement iatrogénique en raison d'une péjoration rapide de l'état maternel et de l'augmentation des pathologies hypertensives. La fréquence des fausses couches spontanées au premier trimestre ne semble pas être augmentée, alors que le risque de mort fœtale in utero est augmenté de 2 à 3 fois.^{3,4}

La transmission verticale de l'infection reste peu fréquente, estimée à moins de 5% des cas et prédomine dans les 2 semaines suivant l'infection maternelle, sans relation avec la symptomatologie ou la sévérité de la maladie maternelle.⁵ Concernant les conséquences indirectes de la pandémie, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de l'anxiété maternelle, des épisodes dépressifs et une augmentation des violences interpersonnelles notamment au sein du couple.

La femme enceinte est aussi pénalisée par l'absence d'évidence concernant les traitements destinés aux patients atteints de Covid-19. La grossesse a été considérée comme facteur d'exclusion dans la majorité des études médicamenteuses. En l'absence de données au début de la pandémie, la femme enceinte a pu dans certains cas bénéficier du *drug repurposing*, c'est-à-dire de la réutilisation de médicaments employés dans d'autres indications médicales mais potentiellement bénéfiques chez le patient atteint de Covid-19.

Le National Institute of Health (NIH), en collaboration avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), met à jour régulièrement des recommandations cliniques pour le traitement du Covid-19 en fonction des facteurs de risque et de la sévérité de la maladie (disponible à l'adresse: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/). Nous allons revoir ci-dessous les principaux traitements et leurs utilisations chez la femme enceinte, avant d'aborder la question importante de la vaccination.

MÉDICAMENTS CONTRE LE COVID ET GROSSESSE Corticostéroïdes

Le traitement par 6 mg/jour de dexaméthasone, utilisé dans l'étude RECOVERY,⁶ a mis en évidence une réduction significative de la mortalité des patients sous ventilation mécanique ou

^aService d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bCentre de vaccinologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cService d'obstétrique, Département femme, enfant, adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^dFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4
karine.lepigeon@chuv.ch | christiane.eberhardt@hcuge.ch | guillaume.favre@chuv.ch
david.baud@chuv.ch | begona.martinezdetejada@hcuge.ch
Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

oxygénothérapie. Le NIH recommande son utilisation chez l'adulte dès la nécessité d'une oxygénothérapie, volontiers associé au traitement par remdésivir dès l'augmentation des besoins en oxygène. Bien que ce traitement soit compatible avec la grossesse, certains auteurs préfèrent la méthylprednisolone, en raison du moindre passage transplacentaire et des effets similaires dans les syndromes de détresse respiratoire.

Antiviraux

Le remdésivir est un antiviral développé initialement dans le cadre de la lutte contre le virus Ebola. Les résultats des études cliniques sont discordants. Son efficacité n'a pas pu être démontrée dans de grands essais cliniques (SOLIDARITY),⁷ ni dans les grandes méta-analyses réalisées depuis. Néanmoins, des arguments en faveur d'un effet favorable sur l'évolution de la maladie avec une réduction du délai de guérison et une diminution du risque de progression vers des formes sévères ont conduit les autorités internationales et Swissmedic à autoriser provisoirement sa mise sur le marché. L'OMS quant à elle ne recommande pas l'utilisation du remdésivir en plus des soins standards.

En ce qui concerne les femmes enceintes et allaitantes, les connaissances reposent sur l'observation d'une cohorte de 86 patientes avec une forme sévère de Covid-19 traitée par remdésivir, sans montrer de signe d'alerte du point de vue de la sécurité du médicament. La Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) recommande son utilisation uniquement dans un contexte compassionnel chez les patientes enceintes.

Anticorps monoclonaux (figure 1)

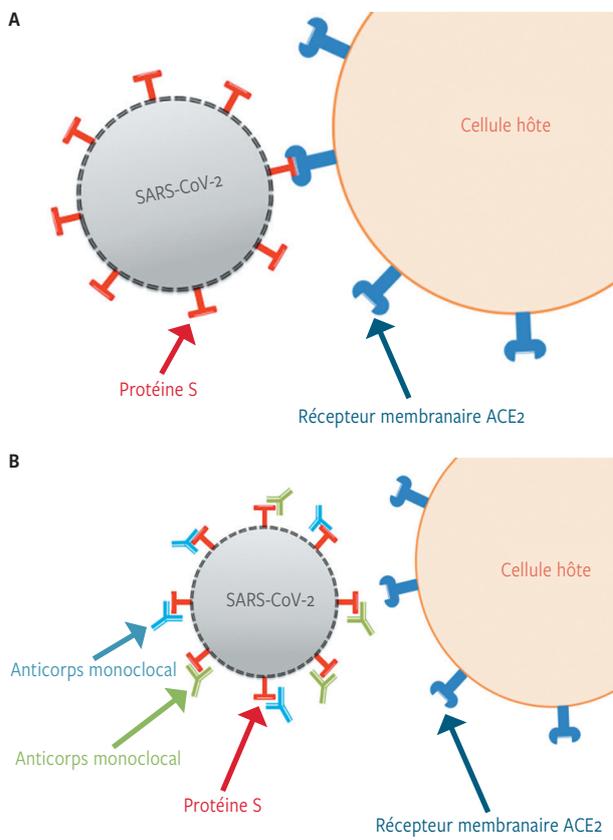
L'efficacité des anticorps monoclonaux dépend de leur capacité de liaison aux particules virales, leur efficacité doit donc être réévaluée à l'apparition de chaque nouveau variant. L'ANRS, dans un communiqué de presse paru le 24 décembre 2021, a annoncé la perte complète d'efficacité des combinaisons bamlanivimab/étésévimab et surtout casirivimab/imdévimab contre le variant omicron. L'activité du sotrovimab serait quant à elle divisée par 4.

Par ailleurs, s'agissant d'immunoglobulines de type G, ces anticorps peuvent être transférés à travers la barrière placentaire au fœtus en développement et leur demi-vie très élevée augmente le risque potentiel de réaction croisée avec des cibles fœtales. Cependant, aucune liaison hors cible n'a été mise en évidence lors des tests de réactions croisées avec des protéines embryono-fœtales.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui interrompt l'activation de l'interleukine 6 (action inhibitrice de la réaction inflammatoire), utilisé jusqu'alors dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Deux essais cliniques ont mis en évidence qu'en association avec les corticostéroïdes, le tocilizumab permettait de réduire la mortalité à court terme. Son utilisation est recommandée par le NIH, systématiquement en association à la dexaméthasone. L'étude RECOVERY a inclus 12 femmes enceintes sans décrire leurs issues spécifiques. Une méta-analyse,⁸ totalisant 20 femmes enceintes dans un état critique de la maladie, a montré un cas de réactivation de CMV et deux cas d'hépatotoxicité.

FIG 1	Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux
--------------	---

A. La protéine S virale se lie au récepteur membranaire ACE2 pour infecter la cellule. B. Les anticorps monoclonaux se lient à la protéine S, rendant impossible sa liaison à l'ACE2 et empêchant l'infection de la cellule hôte.



Le casirivimab/imdévimab, ainsi que le sotrovimab sont des anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement la protéine de surface (protéine Spike) du SARS-CoV-2, empêchant le virus d'entrer dans la cellule hôte. Leurs indications sont donc les phases précoces de la maladie. Leur utilisation a montré une efficacité en termes de réduction du nombre d'hospitalisations et à moindre échelle sur la mortalité. Ces médicaments bénéficient d'une autorisation provisoire de mise sur le marché suisse pour les patients à risques, modérément symptomatiques et ce depuis moins de 5 jours. À ce jour, 6 cas de femmes enceintes avec comorbidités, traitées à différents trimestres par l'association casirivimab/imdévimab, ont été publiés. Aucune de ces patientes n'a évolué vers une forme plus sévère du Covid, et ce, sans effets délétères chez les foetus.⁹

Concernant le sotrovimab, il n'existe aucune donnée préclinique chez l'animal en gestation et aucun cas clinique décrivant une exposition au sotrovimab pendant la grossesse n'a été publié. L'EMA et la FDA recommandent son utilisation pendant la grossesse uniquement au cas par cas, exclusivement si les bénéfices attendus justifient cette prise de risque.

Ces médicaments restent donc réservés essentiellement aux patientes enceintes présentant un facteur de risque d'évolution sévère et ne devraient pas remplacer la vaccination, qui reste à ce jour bien mieux étudiée chez la femme enceinte.

VACCINATION ET GROSSESSE: POURQUOI VACCINER LES FEMMES ENCEINTES CONTRE LE COVID-19?

Compte tenu de la rapidité du design et de la mise sur le marché des vaccins contre le Covid-19, et l'exclusion des femmes enceintes dans les études de phase III, des incertitudes demeurent chez quelques médecins quant à la vaccination.

Dans certains pays, comme les États-Unis, les femmes enceintes ont été vaccinées dès le début de la campagne vaccinale, y compris durant le 1^{er} trimestre. Par la suite, la recommandation de se faire vacciner durant la grossesse s'est étendue au fur et à mesure de l'apparition des données concernant la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale des vaccins à ARNm. En Suisse, la vaccination de la femme enceinte contre le Covid-19 est officiellement recommandée par l'OFSP (Office fédéral de la santé publique) dès le 2^e trimestre.

La vaccination durant la grossesse est immunogène et efficace

Les réponses post-vaccinales sont similaires chez les femmes enceintes comparées aux femmes non enceintes, et identiques au 2^e et au 3^e trimestre. L'efficacité vaccinale a été démontrée dans 2 études israéliennes utilisant les bases de données des réseaux de soins. Une première étude de cohorte rétrospective, incluant 7530 femmes enceintes vaccinées et 7530 femmes enceintes non vaccinées appariées, a montré un risque d'infection de 0,33% après la vaccination comparé à 1,64% sans vaccination.¹⁰ La deuxième étude a évalué l'efficacité chez 10 861 femmes vaccinées pendant la grossesse et 10 861 femmes enceintes non vaccinées. L'efficacité contre l'infection documentée ou symptomatique était supérieure à 95%, et elle était de 89% contre l'hospitalisation (IC 95%: 43-100%),¹¹ ce qui est comparable aux données obtenues dans la population générale.

Effets secondaires

Concernant les effets secondaires du vaccin (fièvre, douleur au site d'injection, etc.) durant la grossesse, une étude américaine utilisant les données autodéclarées d'un registre incluant 12 273 femmes enceintes vaccinées avec 2 doses de vaccins à ARNm a montré que les effets secondaires post-vaccinaux, tels que les symptômes locaux et généraux, étaient comparables à ceux des femmes non enceintes.¹² Ces résultats ont été confirmés dans une étude cas témoins incluant 390 femmes enceintes et dans une étude américaine prospective, effectuée en ligne, portant sur 7809 femmes enceintes et 2901 femmes non enceintes.

Mais qu'en est-il des complications spécifiques à la grossesse?

Avortements spontanés

Plusieurs études ont été publiées comparant les données du registre des grossesses V-safe Covid-19 aux cohortes historiques. Une première analyse de ces données a mis en évidence un taux d'avortement spontané à 12,6% (le registre incluait alors les données de 3958 femmes vaccinées pendant la grossesse,

dont 827 issues de grossesse étaient disponibles). Une étude similaire a évalué le risque d'avortement spontané chez 2456 participantes enceintes. À 20 semaines de gestation, il y avait 165 avortements spontanés, dont 154 avant 14 semaines de gestation, et 2200 grossesses en cours, ce qui correspond à un risque d'avortement cumulé de 14,1%.¹³ Les taux de fausses couches dans des cohortes historiques étaient similaires. Une autre étude a évalué si la probabilité d'avoir reçu un vaccin contre le Covid-19 dans les 28 jours précédents était plus élevée chez les femmes après un avortement spontané (n = 13160) comparé à une grossesse en cours (n = 92286). La fréquence était comparable (8,6 vs 8,0%), et il n'y avait pas de différence entre les vaccins de BioNTech/Pfizer et de Moderna.

Issues de la grossesse et du nouveau-né

Une étude rétrospective israélienne a évalué les données de 4860 accouchements, dont ceux de 913 femmes ayant reçu le vaccin de BioNTech/Pfizer dès le 2^e trimestre. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de complications de grossesse et d'accouchement, ni d'issue néonatale.¹⁴ Cela a confirmé les résultats antérieurs du registre V-safe cité ci-dessus, dont 636 patientes avaient accouché au moment de l'analyse. La fréquence de la prématurité (9,4%), du retard de croissance intra-utérin (RCIU) (3,2%) et des malformations congénitales (2,2%) a été similaire aux incidences publiées, et aucun décès néonatal n'a été signalé.¹² Une autre étude utilisant un registre a évalué 2002 accouchements, dont ceux de 140 femmes qui avaient reçu au moins une dose de vaccin (BioNTech/Pfizer principalement) pendant la grossesse. Aucune augmentation du risque de complication de l'accouchement, de prématurité ou d'admission du nouveau-né aux soins intensifs n'a été observée. De même, une étude de cohorte rétrospective, incluant 7530 femmes vaccinées et 7530 non vaccinées appariées, décrit les issues de 1387 vs 1427 patientes ayant accouché durant le suivi de l'étude. Aucune différence n'a été observée entre les groupes en termes de prééclampsie, de RCIU, de poids de naissance, d'avortements ou de mort-nés. À noter que l'histopathologie placentaire de 84 femmes vaccinées contre le Covid-19 pendant la grossesse, comparée à celle de 116 témoins non vaccinées, n'a révélé aucune anomalie histologique.

Le nouveau-né peut bénéficier de la vaccination maternelle

Durant la grossesse, les anticorps maternels IgG (immunoglobuline G) sont transférés via le placenta au fœtus, ce qui contribue à la prévention des infections postnatales. Dans une étude de cohorte prospective menée auprès de 64 mères vaccinées, des anticorps anti-SARS-CoV-2 étaient détectables dans 98% des échantillons de sang de cordon et dans tous les échantillons de lait maternel.¹⁵ Les taux d'anticorps dans le sang de la mère étaient corrélés à ceux dans le sang de cordon.¹⁵ Un minimum de 15 jours entre la première vaccination et l'accouchement était nécessaire pour détecter les anticorps chez le nouveau-né, avec des niveaux qui augmentaient avec le temps et après la deuxième dose de vaccin (n = 92 vaccinées vs n = 66 non-vaccinées pendant la grossesse).¹⁶ Ce timing est similaire à ce que nous avons décrit pour la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse,¹⁷ une infection au cours

du 2^e trimestre par rapport au 3^e trimestre a entraîné des taux d'anticorps transférés plus élevés (n = 74). Une autre petite étude (n = 12) a montré l'avantage d'une première dose de vaccination contre le Covid-19 plus tôt dans la grossesse pour obtenir des taux d'anticorps néonataux élevés.

Enfin, lorsqu'il s'agit d'évaluer l'impact de la vaccination maternelle pendant l'allaitement, plusieurs études ont montré un transfert des anticorps anti-SARS-CoV-2 de type IgA et IgG dans le lait maternel, avec une augmentation remarquable après la deuxième dose.¹⁸ De plus, si la vaccination a eu lieu pendant l'allaitement, aucun effet secondaire n'a été identifié chez le nourrisson.

CONCLUSION

En résumé, l'infection par le SARS-CoV-2 est plus sévère durant la grossesse, avec un risque de complication non négligeable. Les femmes enceintes peuvent bénéficier des nouveaux traitements, même en l'absence de beaucoup de

données, en tant que population vulnérable. La vaccination contre le Covid-19 pendant la grossesse est sûre et efficace pour la mère et l'enfant à naître, et reste la meilleure stratégie pour éviter les complications de l'infection à SARS-CoV-2.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La grossesse est un facteur de risque d'infection par le SARS-CoV-2, le risque de forme grave est plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes du même âge
- Les recommandations de prise en charge clinique évoluent rapidement, avec essentiellement aujourd'hui l'arrivée sur le marché de traitements à base d'anticorps monoclonaux
- À ce jour, la vaccination reste le meilleur moyen de prévenir les formes graves, son efficacité est excellente pendant la grossesse avec un profil de sécurité comparable à la population générale

1 **Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV Epidemic: What About Pregnancies? *Lancet* 2020;395:e40.

2 Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, et al. Higher Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Rate in Pregnant Patients. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225.

3 **Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical Manifestations, Risk Factors, and Maternal And Perinatal Outcomes of Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: Living Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* 2020;370. doi: 10.1136/bmj.m3320.

4 Huntley B, Mulder IA, Di Mascio D, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;137:585-96.

5 Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, et al. Synthesis and Systematic

Review of Reported Neonatal SARS-CoV-2 Infections. *Nat Commun* 2020;11.

6 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.

7 Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19-Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.

8 Jorgensen SCJ, Lapinsky SE. Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy and Lactation: a Narrative Review. *Clin Microbiol Infect* 2021;epub ahead of print.

9 Mayer C, VanHise K, Caskey R, Naqvi M, Burwick RM. Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in Pregnancy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021;epub ahead of print.

10 Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2

Infection in Pregnant Women. *JAMA* 2021;326:728-35.

11 *Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Pregnancy. *Nat Med* 2021;27:1693-5.

12 **Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021;384:2273-82.

13 Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med* 2021;385:1533-5.

14 Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal Maternal COVID-19 Vaccination and Pregnancy Outcomes. *Vaccine* 2021;39:6037-40.

15 Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, et al. Maternal-Neonatal Transfer of SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibodies Among Parturient Women Treated With BNT162b2 Messenger RNA Vaccine

During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2021;4:100492.

16 Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(13).

17 Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62:829-36.

18 *Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA* 2021;325:2013-2014.

* à lire

** à lire absolument