



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2023 à POITIERS
par Madame PERAUD épouse BIOJOUT Charlotte née le 15 mai 1986

Impact de la Covid-19 chez la femme enceinte et bénéfiques / risques de la
vaccination

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur GREGOIRE Nicolas

Membre : Monsieur le Docteur GOURSAUD Antoine

Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur DEROCHE Luc

Madame le Professeur MARCHAND Sandrine



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Chers membres du jury, famille, amis,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de ce travail. Cette thèse représente un jalon important et une nouvelle étape de ma vie, et je suis reconnaissante envers chaque personne qui a contribué à sa réalisation.

Tout d'abord, je souhaite exprimer ma gratitude envers mon président du jury, Monsieur Nicolas Grégoire, de me faire l'honneur de présider ce jury, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Je souhaite également exprimer ma sincère reconnaissance envers ma directrice de thèse, Sandrine Marchand, pour la confiance que vous m'avez accordée, vos précieux conseils tout au long de mes études et encore aujourd'hui, votre engagement auprès de vos étudiants vous honore.

Je tiens également à remercier Monsieur Luc Deroche, mon co-directeur de thèse, d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et de m'avoir accompagné dans ce sujet. Je tiens à te remercier pour ton implication, tes précieux conseils, tes commentaires constructifs, de m'avoir partagé ton expertise mais également du temps que tu as passé sur ma thèse. Tes recommandations ont été essentielles à la réussite de ce projet. Je suis honoré d'avoir eu la chance de travailler à tes côtés.

Mes remerciements vont également à Monsieur Antoine Goursaud, d'avoir accepté de prendre part à mon jury et pour le temps que tu m'accordes. Je te remercie également pour notre amitié depuis tant d'années et pour celles à venir.

Mes remerciements vont également à ma famille, tout d'abord mon mari Christophe pour ton amour et ton soutien indéfectible depuis tant d'années. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir à mes côtés, de tout ce qu'on a pu construire ensemble, tu as été mon pilier tout au long de cette thèse et bien plus encore. Mes enfants, Sasha, Paolo et Gabin,

je vous remercie pour tout l'amour que vous me donnez, vos rires, vos câlins, vous êtes ce que j'ai de plus précieux. Mais également mes parents, ma sœur Valentine, mamie merci pour votre amour, votre soutien et votre aide. Mamie, Sébastien, merci pour vos relectures et vos encouragements.

Merci à mes amis, je pense à Solen, Juliette, Raphaële, Sophie, Lucile, Cécile, Antoine, Laure, Virginie, Audrey Marion et Bertrand et bien d'autres qui se reconnaîtront pour votre soutien et votre présence à mes côtés.

Enfin, je souhaite remercier la faculté de pharmacie de Poitiers et ses enseignants pour tous les enseignements qu'ils m'ont apporté, je suis reconnaissante du savoir que vous m'avez transmis.

A tout ceux qui ont contribué de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Avant-propos	12
Première partie : La Covid-19 : Une pandémie inattendue	13
I – Introduction	13
II – Le SARS-CoV-2 : Un Betacoronavirus proche du SARS-CoV et du MERS-CoV	14
1 – Son génome et sa structure	14
2 – Sa phylogénétique	16
3 – Récepteur et pathogénicité	19
4 – Hôte animal.....	20
III – Transmission	22
1 – Contagiosité	22
2 – Voies de transmission	22
3 – Incubation	24
IV – Symptômes et signes cliniques	24
1 – Manifestations cliniques principales.....	25
2 – Manifestations extra-respiratoires	27
3 – Formes critiques	27
4 – Facteurs de risque et personnes à risque	28
V – Diagnostic et tests	29
1 – La RT-PCR	30
2 – Les tests antigéniques rapides	30
3 – Les tests sérologiques	30
VI – Prévention	31
VII – Variants préoccupants.....	31
Seconde partie : La Covid-19 chez la femme enceinte	35
I – Physiologie de la grossesse	35
1 – Les modifications générales.....	35
2 – Les modifications endocriniennes	37
3 – Les modifications métaboliques	38
4 – Les modifications cardiovasculaires.....	39
5 – Les modifications respiratoires	39
6 – Les modifications hématologiques	40
7 – Les modifications urinaires	42

8 – Les modifications gastro-intestinales et hépatobiliaires	43
9 – Les modifications dermatologiques	44
10 – Autres modifications	45
II – La Covid-19 au cours de la grossesse et le post-partum	47
1 – Infection maternelle par le SARS-CoV-2	48
2 – Infection du placenta lors de la Covid-19	50
3 – Transmission verticale au cours de la grossesse	50
4 – Impacts des nouveaux variants	52
<i>Troisième partie : Bénéfices et risques de la vaccination contre la Covid-19 lors de la</i>	
<i>grossesse</i>	53
I – La vaccination : Un intérêt individuel et collectif	53
1 – Définition	53
2 – Origines	53
II – Les différents types de vaccins contre la Covid-19	54
1 – Les vaccins à ARN messager	57
2 – Les vaccins à vecteur viral	64
3 – Vaccins recombinants ou sous-unitaires	69
4 – Vaccin inactivé	72
III – Bénéfices de la vaccination contre la Covid-19 lors de la grossesse	75
1 – Bénéfices chez le fœtus / nouveau-né	75
2 – Bénéfices chez la mère	76
IV – Risques de la vaccination contre la Covid-19 lors de la grossesse	78
1 – Risques sur le déroulement de la grossesse	79
2 – Risques chez le fœtus / nouveau-né	80
3 – Risques chez la mère	81
<i>Conclusion</i>	85
<i>Bibliographie</i>	86

Table des Figures

Figure 1 : Chronologie des évènements lors de l'épidémie de Covid-19 (7).....	14
Figure 2 : Structure du SARS-CoV-2 et ses 4 protéines de structure (10)	15
Figure 3 : Représentation schématique de l'organisation du génome chez SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV (10).....	16
Figure 4 : Taxonomie et classification du SARS-CoV-2 et des 6 autres coronavirus humains connus (10)	17
Figure 5 : Arbre phylogénétique de la séquence du génome de SARS-CoV-2, SARSr-CoVs et autres betacoronavirus (7)	18
Figure 6 : Représentation schématique de l'attachement et de l'entrée dans les cellules des voies respiratoires (10)	19
Figure 7 : Voies de transmission du SARS-CoV-2 (24).....	23
Figure 8 : Caractéristiques cliniques de la Covid-19 (7)	24
Figure 9 : Symptômes cliniques de la Covid-19 (24)	25
Figure 10 : Présentation scanographique typique de pneumonie Covid-19 homme de 35 ans. (29)...	26
Figure 11 : Modifications anatomiques de la femme enceinte et croissance du fœtus (47).....	36
Figure 12 : Risque de Covid-19 sévère chez la femme enceinte comparativement aux femmes non enceintes (58)	49
Figure 13 : Effets directs et indirects de l'infection du SARS-CoV-2 sur le fœtus et le placenta (59) ...	52
Figure 14 : Recommandations vaccinales contre le SARS-CoV-2 en France (64).....	55
Figure 15 : Mécanisme d'action du vaccin à ARN messenger contre la Covid-19 (75)	63
Figure 16 : Mécanisme d'action du vaccin à adénovirus contre la Covid-19 (80).....	68
Figure 17 : Transmission materno-foetale des anticorps anti-SARS-CoV-2 post vaccination (93).....	76
Figure 18 : Incidence cumulative de l'infection au SARS-CoV-2 chez des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées appariées (95)	77
Figure 19 : Incidence cumulative des hospitalisations en raison de la Covid-19 chez des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées appariées (94)	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Variants préoccupants du SARS-CoV-2 depuis le début de la pandémie	33
Tableau 2 : Sous-variants préoccupants d'Omicron sous surveillance	34
Tableau 3 : Effets indésirables du vaccin Comirnaty®	61
Tableau 4 : Effets indésirables des vaccins Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5	61
Tableau 5 : Effets indésirables du vaccin Spikevax®	62
Tableau 6 : Effets indésirables du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.1®	62
Tableau 7 : Effets indésirables du vaccin Vaxzevria®	67
Tableau 8 : Effets indésirables du vaccin COVID-19 Vaccine Janssen®	67
Tableau 9 : Effets indésirables du vaccin Nuvaxovid®	71
Tableau 10 : Effets indésirables du vaccin VidPrevtyn Beta®	71
Tableau 11 : Effets indésirables du COVID-19 Vaccine Valneva®	74
Tableau 12 : Comparatif des effets secondaires de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte	81

Table des abréviations

ACE : Angiotensin-converting enzyme (Enzyme de conversion de l'angiotensine)

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2)

Ad26.COv2-S : Adénovirus type 26 codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2

ADH : AntiDiuretic Hormone (hormone antidiurétique) = vasopressine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Acide Gras

ARDS : Détresse respiratoire aiguë (acute respiratory distress)

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

Bpm : Battements par minute

ChAdOx1-S : adénovirus de chimpanzé codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2

Covid-19 : CoronaVirus Disease 2019

CO₂ : Dioxyde de carbone

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

ECG : Electrocardiogramme

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EMA : European Medicines Agency

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FSH : Follicle Stimulating Hormone (hormone folliculostimulante)

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

Hg : Mercure

HPL : Hormone Lactogénique Placentaire

ICU : Unité de soins intensifs (intensive care unit)

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses (Comité International de Taxonomie des Virus)

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL8 : interleukine 8

LH : Luteinizing Hormone (hormone lutéinisante)

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus

NCoV : novel CoronaVirus

NK : Natural Killer

OGM : Organisme génétiquement modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

ORF : Open Reading Frame

pCO₂ : Pression partielle de gaz carbonique

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : potentiel d'hydrogène

PHEIC : Public Health Emergency International Concern (Urgence de Santé Publique de préoccupation internationale)

PTH : Parathormone

RR : Risque Relatif

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

SA : Semaine d'aménorrhée

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

SARSr-CoVs : Severe Acute Respiratory Syndrome related coronaviruses

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

T3 : triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TBG : Thyroxin-Binding Globulin (globuline fixatrice de thyroxine)

TG : Triglycérides

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (thyroestimuline)

USLD : Unités de Soins de Longue Durée

VC : Volume Courant

VR : Volume Résiduel

VRE : Volume de Réserve Expiratoire

VRI : Volume Respiratoire Inspiratoire

WHO : World Health Organization (OMS)

Avant-propos

En décembre 2019, se répand une inquiétante pneumonie parmi les travailleurs, livreurs et clients du marché de Wuhan en Chine centrale. On ne le sait pas encore mais cet épisode signe le début d'un changement majeur qui impactera le monde entier.

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), un nouveau coronavirus, sera identifié en janvier 2020, et déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire. En mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) va déclarer l'émergence d'une nouvelle pandémie.

Fin décembre 2020, le premier vaccin contre la Covid-19 (CoronaVirus Disease 2019) est autorisé en France pour les personnes les plus à risque, comme les personnes âgées résidant en EHPAD (Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), au fil des mois la vaccination sera ouverte aux adultes puis aux enfants de plus de 5 ans, et enfin les nourrissons de plus de 6 mois.

Les femmes enceintes font partie des personnes à risque accru de complications graves de cette nouvelle maladie. Depuis avril 2021 en France, il est recommandé aux femmes enceintes de se faire vacciner et cela dès le premier trimestre de la grossesse. Cependant, de nombreuses femmes enceintes s'interrogent et s'inquiètent encore à l'heure actuelle d'éventuelles répercussions de la vaccination sur le déroulement de leur grossesse et sur la santé de l'enfant à naître.

Dans cette thèse nous décrirons, dans un premier temps, le SARS-CoV-2, sa transmission, ses variants préoccupants, les symptômes qu'il induit, son diagnostic et les moyens de s'en prévenir. Ensuite nous détaillerons la physiologie de la grossesse et l'impact de la maladie sur celle-ci. Pour terminer nous détaillerons les différents vaccins contre la Covid-19 autorisé en France et leurs bénéfices / risques au cours de la grossesse.

Première partie : La Covid-19 : Une pandémie inattendue

I – Introduction

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie d'allure virale et de cause inconnue est apparue dans la ville de Wuhan (province de Hubei en Chine), qui sera ensuite responsable d'une pandémie mondiale. La majorité des cas seront reliés au marché Huanan de vente de produits de la mer (ainsi que des animaux vivants), à Wuhan. (1) (2)

Le virus se répand alors massivement et à très grande vitesse dans les 34 provinces de Chine, des milliers de nouveaux cas sont alors diagnostiqués dès la fin janvier.

Le 30 janvier 2020, l'OMS alerte sur l'épidémie de coronavirus et le déclare comme étant une urgence de santé publique de préoccupation internationale.

La découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'OMS dès février 2020. (3)

Fin février 2020, la propagation du virus s'accélère alors à l'international et de nombreux foyers de contamination, également appelés clusters, sont rapportés dans un nombre croissant de pays. La haute transmission du virus et le flux important de voyageurs à travers le globe ont permis sa rapide propagation dans le monde entier. Le nombre de cas en Europe, aux USA et dans d'autres régions de la Terre ont très rapidement augmenté. (4)

Ce virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire nommée Covid-19 pour COronaVirus Disease 2019. Il fut dans un premier temps appelé 2019-nCoV (novel coronavirus), puis SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2).

Il se différencie du SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) en 2003 et du MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus) responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient. (5) (6) (7)

Le 11 mars 2020, l'OMS caractérise officiellement l'épidémie de Covid-19 de pandémie. (8)

En août 2020, 216 pays des 6 continents ont rapporté plus de 20 millions de cas de Covid-19 et plus de 733 000 personnes en sont décédées (chronologie : voir Figure 1). (6)

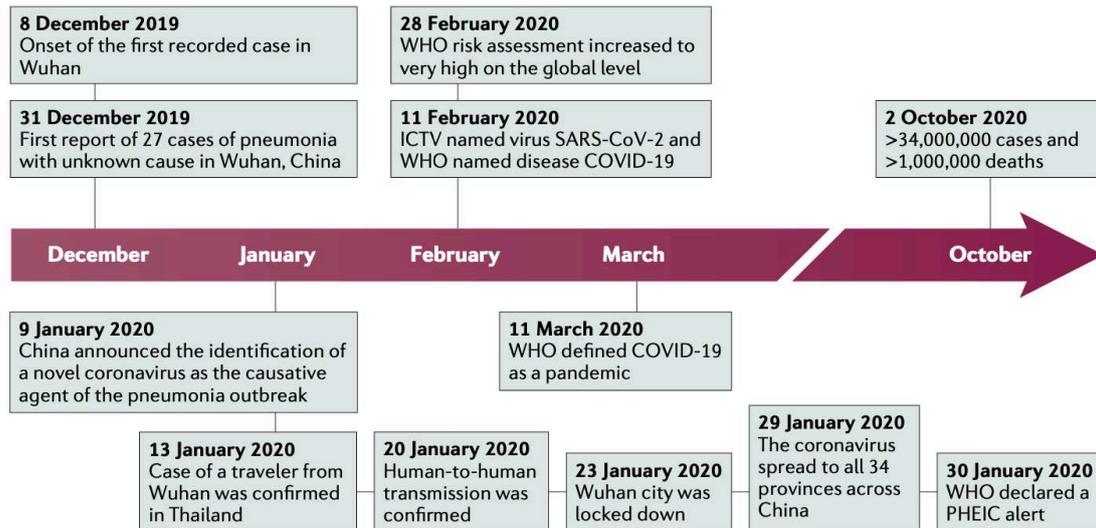


Figure 1 : Chronologie des événements lors de l'épidémie de Covid-19 (7)

* WHO : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)

** ICTV : Comité International de Taxonomie des Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses)

*** PHEIC : Urgence de Santé Publique de préoccupation internationale (Public Health Emergency International Concern ())

II – Le SARS-CoV-2 : Un Betacoronavirus proche du SARS-CoV et du MERS-CoV

1 – Son génome et sa structure

Il s'agit d'un virus à ARN, non segmenté et enveloppé. Il possède 4 protéines structurales : la protéine S ou Spike, protéine E ou d'enveloppe, la protéine M de membrane et la protéine N pour nucléocapside qui va envelopper et protéger l'ARN viral. Les protéine M, E et S vont constituer l'enveloppe virale (voir Figure 2). (9)

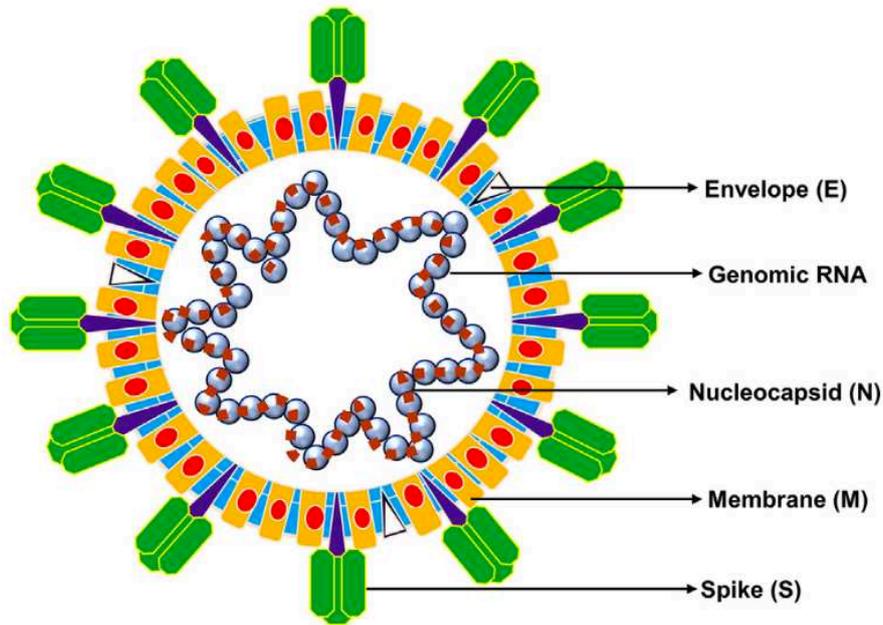


Figure 2 : Structure du SARS-CoV-2 et ses 4 protéines de structure (10)

* protéine S Spike

** protéine E d'enveloppe

*** protéine M de membrane

**** protéine N pour nucléocapside qui enveloppe l'ARN viral

***** ARN génomique

Le SARS-CoV-2 est un virus appartenant au genre Betacoronavirus, il partage 79% de son génome avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS-CoV. Il présente la même organisation de son génome que les autres coronavirus.

On y retrouve 6 cadres de lecture ouverts fonctionnels de 5' à 3' : réplicase (ORF1a et ORF1b), Spike(S), Enveloppe (E), Membrane (M) et Nucléocapside (N).

La majorité des protéines encodées par le SARS-CoV-2 ont une longueur similaire à celles correspondantes chez le SARS-CoV. Sur ces 4 gènes structuraux, le SARS-CoV-2 présente plus de 90% d'acides aminés identiques au SARS-CoV excepté sur la protéine S (voir Figure 3). (11)

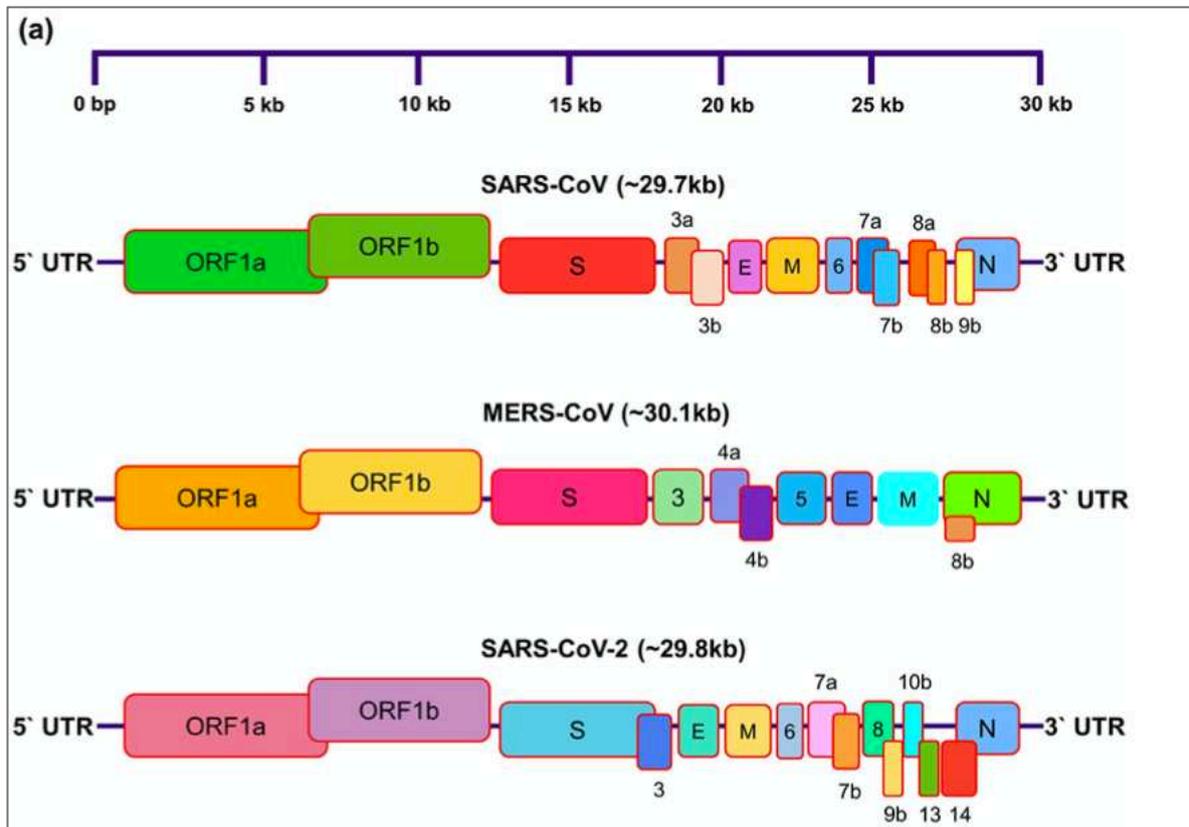


Figure 3 : Représentation schématique de l'organisation du génome chez SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV (10)

* chacun contenant leur 6 cadres de lecture ouverts fonctionnels de 5' à 3' : réplicase (ORF1a et ORF1b), S (Spike), E (enveloppe), M (Membrane), N (nucléocapside)

2 – Sa phylogénétique

L'analyse phylogénétique du génome de ce virus a mis en évidence que le SARS-CoV-2 fait partie du même groupe que le SARS-CoV ainsi que des coronavirus associés au SARS : SARSr-CoVs (SARS related coronaviruses) retrouvé chez les chauves-souris.

Il appartient à la famille des Coronaviridae et la sous-famille des Coronavirinae et se place donc dans le genre Betacoronavirus et le sous-genre Sarbecovirus (voir Figure 4).

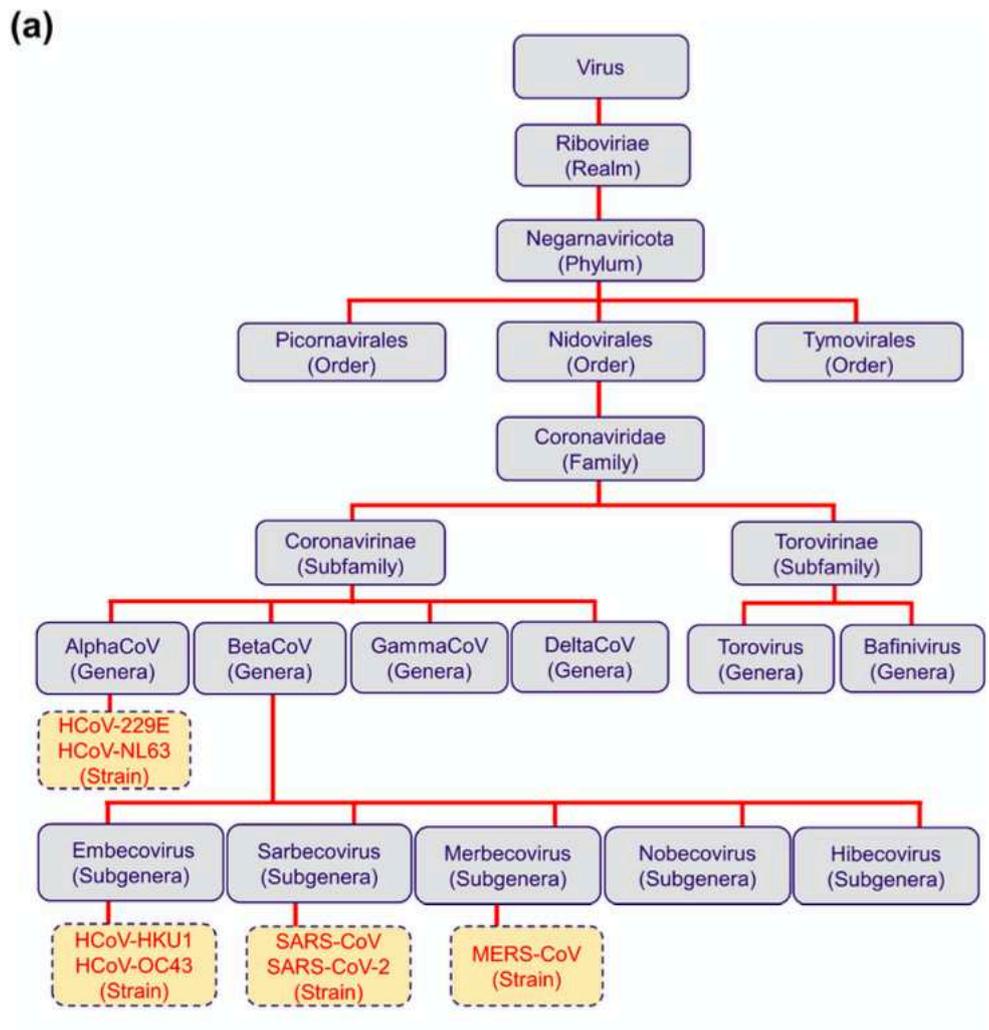


Figure 4 : Taxonomie et classification du SARS-CoV-2 et des 6 autres coronavirus humains connus (10)

A l'intérieur de ce sous-genre, 2 groupes se distinguent ceux associés au SARS-CoV et ceux associés au SARS-CoV-2 (voir Figure 5). Le SARS-CoV-2 est associé avec 4 coronavirus isolés chez des chauves-souris (RaTG13, RmYN02, ZC45 et ZXC21) et 2 coronavirus identifiés chez le pangolin (Guangxi et Guangdong). (12)

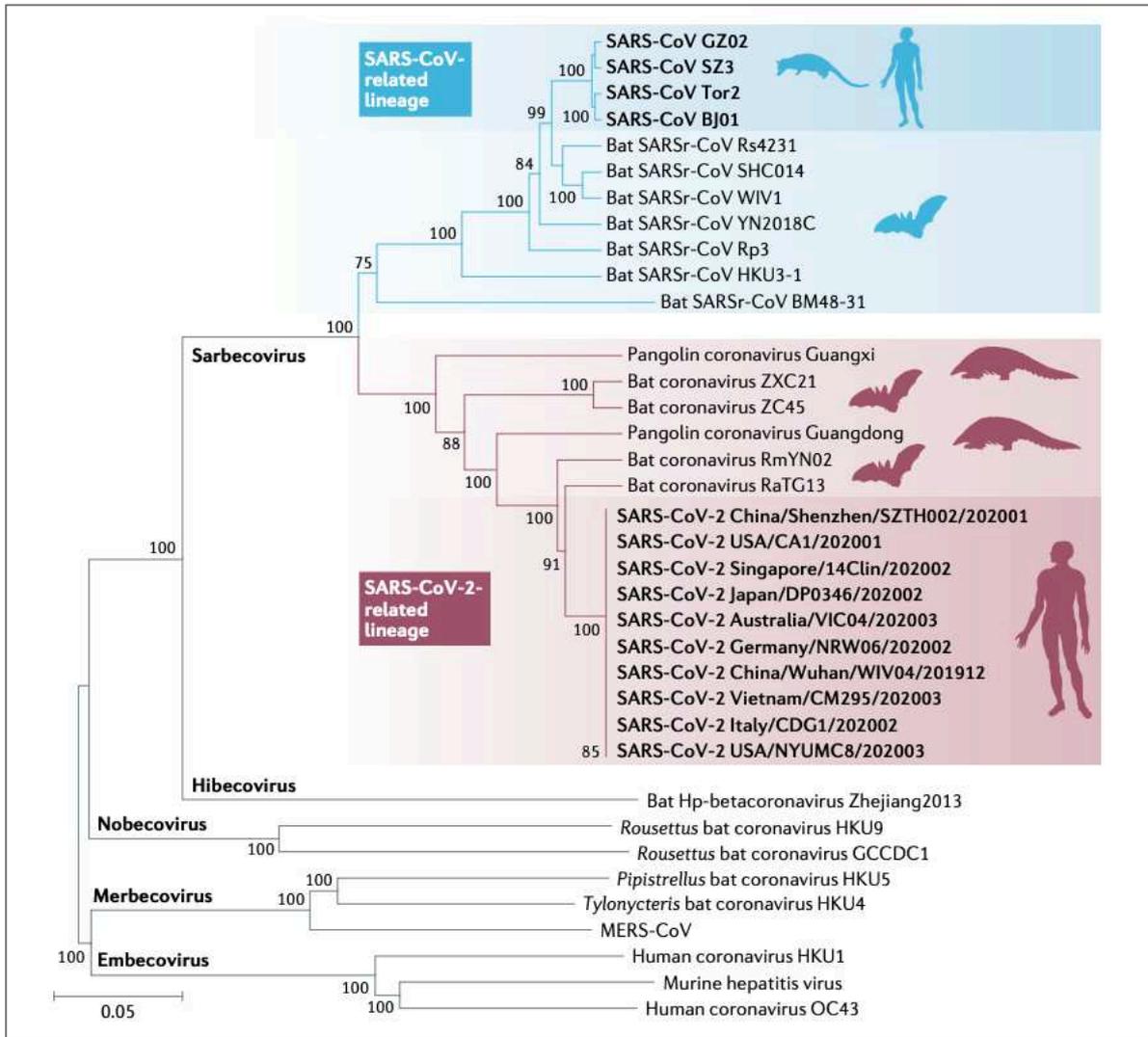


Figure 5 : Arbre phylogénétique de la séquence du génome de SARS-CoV-2, SARSr-CoVs et autres betacoronavirus (7)

La protéine S du SARS-CoV-2 présente 1,273 acides aminés, elle est plus longue que celle du SARS-CoV (1,255) et d'autres SARSr-CoVs issus de chauves-souris (1,245-1,269). Elle se distingue de la majorité des protéines S des membres du sous-genre Sarbecovirus, avec des similarités dans les séquences d'acides aminés de 77% pour les SARSr-CoVs de civettes et humains, 75 à 98% pour les coronavirus de chauve-souris et 90 à 93% chez ceux de pangolin. Quant au domaine de fixation de la protéine S, la similarité avec celle du SARS-CoV est seulement de 73%. D'autres spécificités génomiques sont retrouvées chez le SARS-CoV-2 qui le différencie des autres coronavirus du même sous-genre. (13)

3 – Récepteur et pathogénicité

Le SARS-CoV-2 utilise le même récepteur que le SARS-CoV, c'est-à-dire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Le virus va reconnaître et se fixer à cette enzyme chez l'homme, mais également chez d'autres animaux par l'intermédiaire de la protéine Spike (voir Figure 6). Il va alors détourner le fonctionnement de la cellule en y introduisant son génome viral avec la protéine N, et permettre sa réplication pour produire de nouveaux virions. (13)

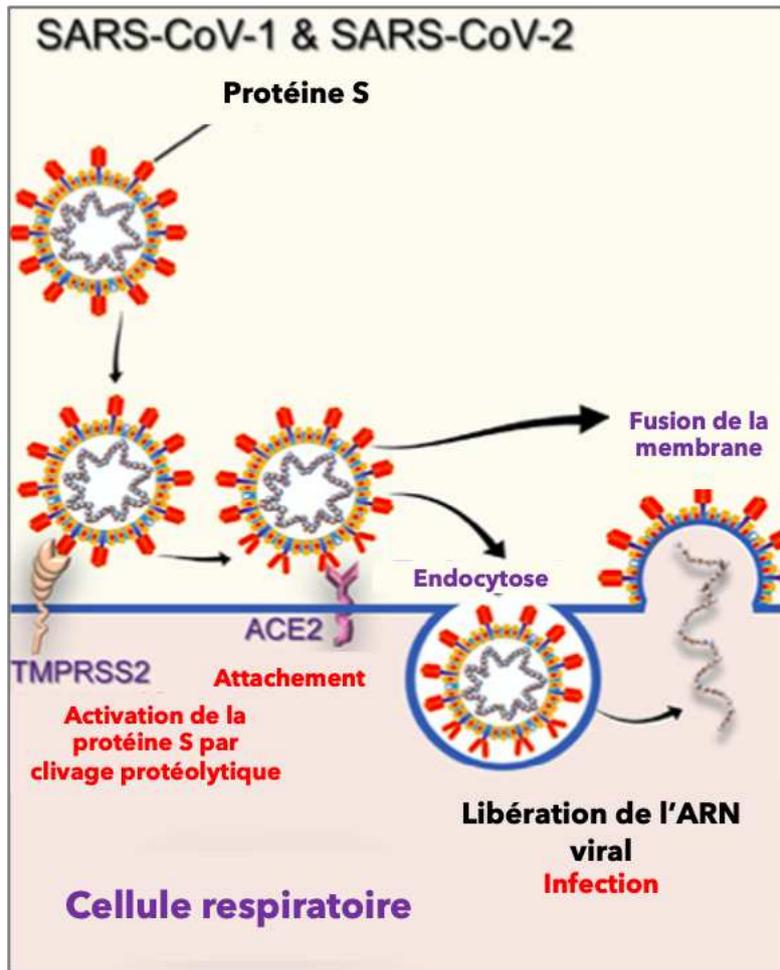


Figure 6 : Représentation schématique de l'attachement et de l'entrée dans les cellules des voies respiratoires (10)

ACE2 est une protéine membranaire exprimée dans de nombreux tissus de l'organisme, tel que les poumons, le cœur, le cerveau, le foie, les tissus intestinaux, les tissus artériels, la moelle osseuse et ganglions lymphatiques.

Elle joue un rôle clé dans la régulation du système rénine/angiotensine aldostérone (SRAA) qui régule la pression artérielle et l'équilibre hydrique. Elle va produire l'angiotensine

1-7 qui exerce des fonctions opposées à l'angiotensine II, produit par l'enzyme ACE. ACE2 favorise la vasodilatation des petits vaisseaux tandis qu'ACE est plutôt vasoconstrictrice. Elles vont interagir de façon équilibrée comme une balance physiologique.

Cependant lorsque le SARS-CoV-2 interagit avec ce récepteur, il modifie cet équilibre, en favorisant les effets négatifs de l'angiotensine II. Or lorsque ce système est déjà déséquilibré, comme chez les personnes hypertendues, diabétiques ou souffrant d'obésité par exemple, le virus pourrait renforcer le phénomène et favoriser l'apparition de complications et donc de formes plus graves de Covid-19. (14)

Le polymorphisme de ce récepteur pourrait également être associé à une sensibilité différente à l'infection par le SARS-CoV-2 ou à la gravité de la Covid-19 (15)

4 – Hôte animal

La chauve-souris est un important hôte naturel des Alphacoronavirus et des Betacoronavirus. Le plus proche parent de SARS-CoV-2 est un coronavirus de chauve-souris détecté chez *Rhinolophus affinis* dans la province de Yunnan. Il se nomme RaTG13 et présente 96.2% de similitude dans sa séquence génomique avec le SARS-CoV-2. Cette haute similarité génétique entre les 2 virus soutient le fait que le SARS-CoV-2 pourrait provenir des chauve-souris. (13) (16)

Un autre coronavirus proche du SARS-CoV-2 a été signalé plus récemment chez la chauve-souris *Rhinolophus malayanus*, toujours dans la province de Yunnan. Il se nomme RmYN02 et présente 93.3% de similitude avec le SARS-CoV-2 dans sa séquence génomique. De même, les coronavirus ZC45 et ZXC21 isolés chez la chauve-souris *Rhinolophus pusillus* en Chine orientale, sont également proches du SARS-CoV-2. (7)

Ces différentes découvertes sur la similarité entre ces coronavirus de chauve-souris et le SARS-CoV-2 mettent en évidence que les chauve-souris pourraient être de probables hôtes liés au SARS-CoV-2. (17)

Cependant, les travaux actuels montrent que les différences observées entre ces coronavirus et le SARS-CoV-2 seraient le fruit de plus de 20 ans d'évolution, ces coronavirus peuvent donc être considérés comme des précurseurs évolutifs du SARS-CoV-2 et non des progéniteurs directs. (7)

Le pangolin est également un autre hôte probablement lié au SARS-CoV-2. En effet des coronavirus proches ont pu être identifiés dans les tissus de pangolin malais de l'Asie du Sud-Est à la Chine du Sud entre 2017 et 2019, il s'agit des souches Guangxi et Guangdong. (18) Ces souches présentent respectivement 92.4% pour Guangdong et 85.5% pour Guangxi de similarité dans leur génome avec SARS-CoV-2. (18)

De part ces similitudes, les pangolins sont donc des hôtes potentiels du SARS-CoV-2. Il est à noter que contrairement aux chauves-souris qui ne présentent aucun symptôme lors de leur portage, les pangolins quant à eux présentent des signes cliniques et histopathologiques, tel que des pneumonies interstitielles et des infiltrats de cellules inflammatoires dans divers organes. Cela suggère que le pangolin ne peut être considéré comme un réservoir en tant que tel, mais plutôt comme acquis après contagion de l'hôte naturel. (19)

Un hôte intermédiaire est régulièrement impliqué dans les épidémies de coronavirus issues de chauve-souris, comme ce fut le cas pour la civette et le SARS-CoV ou le dromadaire et le MERS-CoV. Ces virus étaient pratiquement identiques génétiquement (plus de 99%) à ceux retrouvés chez leurs hôtes intermédiaires, contrairement à la souche retrouvée chez le pangolin comparativement au SARS-CoV-2. Les données actuelles ne sont donc pas suffisantes pour interpréter que le pangolin est un hôte intermédiaire potentiel et qu'il soit directement impliqué dans l'émergence du SARS-CoV-2.

Actuellement nos connaissances sont insuffisantes sur l'origine animale du SARS-CoV-2. L'hôte réservoir de ce virus n'est pas clairement établi, et il n'a pas encore pu être déterminé si ce virus a été transmis via un hôte intermédiaire ni quel animal a pu agir en tant que tel. Il ne peut pas être exclu qu'une recombinaison de plusieurs coronavirus puisse être impliquée dans la survenue du SARS-CoV-2. (7)

D'autres études ont mis en évidence, une susceptibilité potentielle au SARS-CoV-2 chez des animaux domestiques et de laboratoire, tel que le chat, le furet, le vison, le chien et même le tigre. (7) Le virus serait également capable d'infecter d'autres individus de la même espèce,

sans passage chez l'homme, tel que les chats, les furets et le souris. Chez d'autres espèces, comme le vison, le virus peut recontaminer l'homme. (20)

III – Transmission

1 – Contagiosité

Le temps durant lequel un malade est potentiellement contagieux correspond à la durée d'excrétion virale. Elle débute pour la Covid-19 quelques heures après la contamination et est donc possible avant l'apparition des symptômes.

En effet lors de l'incubation, le futur malade est déjà contagieux et peut transmettre le virus 2-3 jours avant le début des symptômes, avec un pic quelques heures avant leur apparition. (21)

Durant la phase symptomatique, le malade est contagieux pendant environ 20 jours. Après la guérison, durant la phase de convalescence, certains malades excrètent encore le virus. (22)

Le virus est capable de survivre en dehors de l'organisme, de quelques heures à plusieurs jours en fonction du milieu dans lequel il se trouve. Il peut, par exemple, survivre plus de 3 heures en suspension dans l'air, presque 24h sur une surface en carton, 72h sur de l'innox et du polypropylène et plusieurs heures dans les gouttelettes exhalées lors de toux ou d'éternuement. (23)

2 – Voies de transmission

La propagation du virus peut se faire de diverses façon (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

La voie principale de transmission est la voie respiratoire par l'intermédiaire de gouttelettes de salive, que ce soit lors de l'expiration, en cas de toux et d'éternuement mais également en parlant. (24)

Une transmission par contact direct avec une surface ou un objet contaminé a également été décrite. En effet, après contact avec une surface infectée, les doigts peuvent être portés à la bouche, sur l'œil ou près des narines et transmettre ainsi le virus. (25)

Il est possible d'être contaminé par le virus par aérosolisation, d'autant plus si l'hygrométrie est très élevée. Le SARS-CoV-2 est capable de rester infectieux plus de 3 heures dans l'air. (25)

L'infection peut également se propager via des particules fécales. Lorsque l'on tire la chasse d'eau, des particules virales sont propulsées dans l'air à l'intérieur de la pièce, rester en aérosol et ainsi propager le virus. Ce risque diminue si le couvercle des toilettes est rabattu au moment de tirer la chasse et si le contenu des toilettes est désinfecté. De plus il est important de bien se laver les mains après s'être rendu aux toilettes pour éviter de propager le virus. De même, le réseau des eaux usées peut être une source potentielle de contamination. (25)

La transmission de la mère au fœtus ou au nouveau-né a également été mise en évidence de façon exceptionnelle. La contamination de l'enfant aurait eu lieu in utero pour certains d'entre eux et lors de l'accouchement par voie basse pour d'autres. (25)

Les sécrétions conjonctivales peuvent également être infectées par le SARS-CoV-2 et transmettre le virus à l'épithélium conjonctival, les larmes peuvent également contenir le virus, cette voie de transmission est cependant rare. (25)

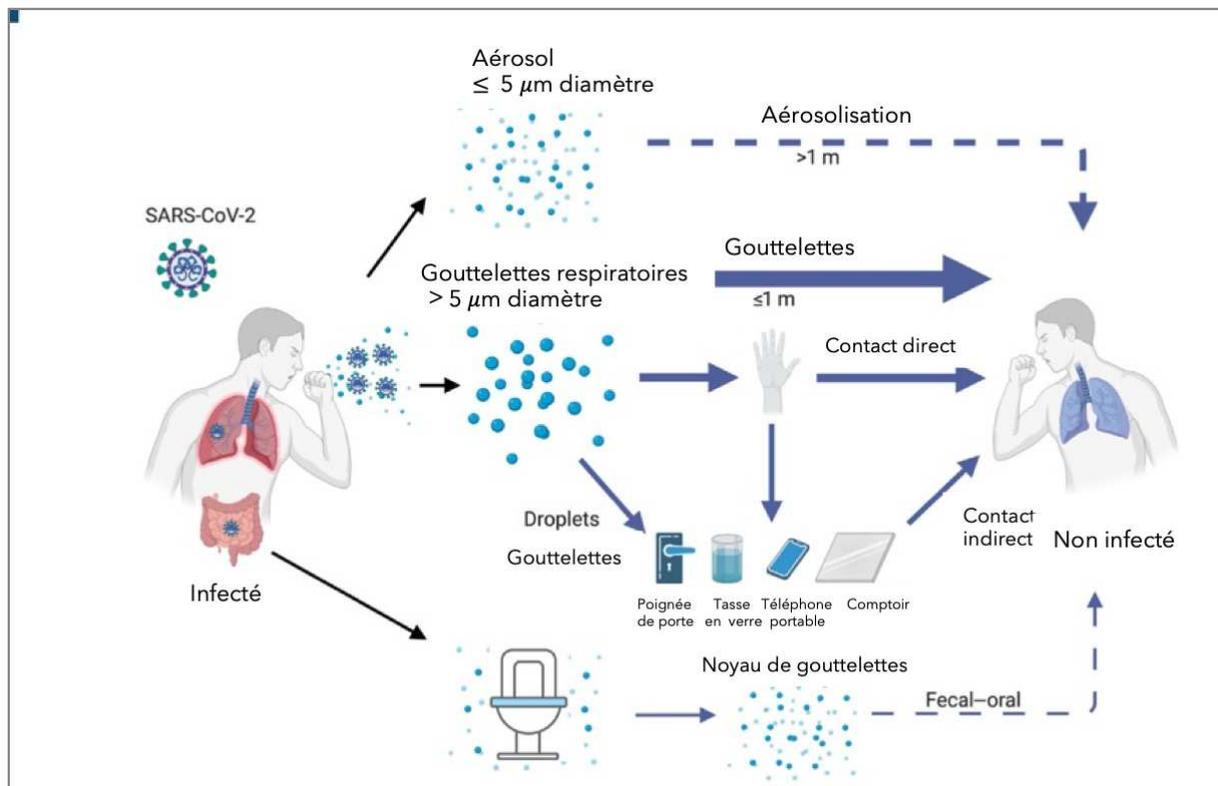


Figure 7 : Voies de transmission du SARS-CoV-2 (24)

3 – Incubation

Après transmission, la période d'incubation du SARS-CoV-2 est le plus souvent comprise entre trois et sept jours, et en moyenne de cinq jours.

Dans de rares cas, cette période peut dépasser quatorze jours, elle concerne un peu plus de 1% des cas. De façon très exceptionnelle, ce délai pourrait durer jusqu'à 24 jours. (26)

IV – Symptômes et signes cliniques

La maladie peut affecter toute personne quel que soit son âge. Cependant il est à noter que la sévérité de la maladie n'est pas la même selon l'âge du patient, par exemple les hommes de plus de 60 ans, sont plus à risque de développer une forme grave de Covid-19 nécessitant une hospitalisation, ou de décéder, qu'une personne jeune qui développera dans la majorité des cas une forme légère ou sera asymptomatique (voir Figure 8). (7)

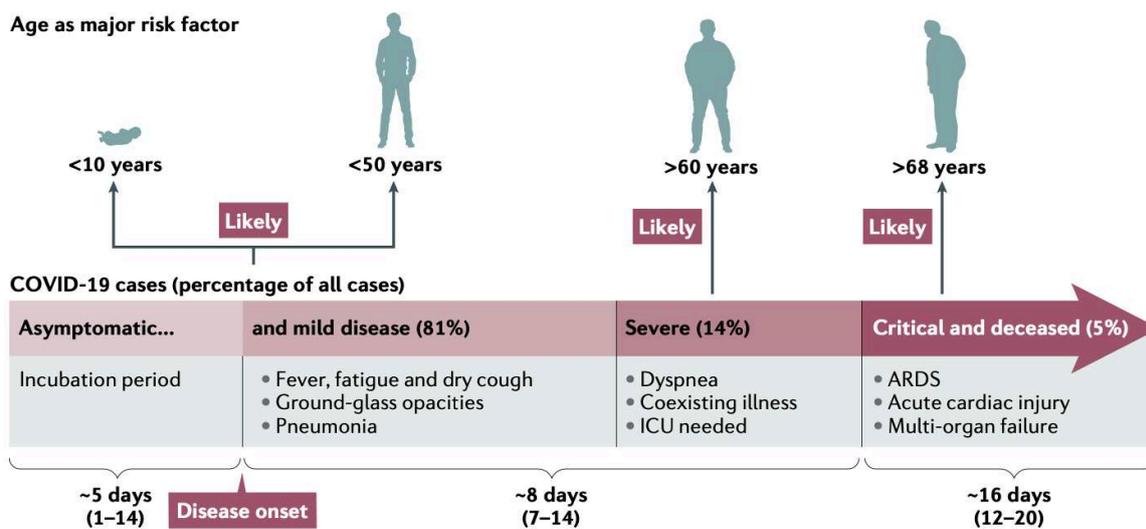


Figure 8 : Caractéristiques cliniques de la Covid-19 (7)

*ARDS : détresse respiratoire aiguë (acute respiratory distress)

**ICU : unité de soins intensifs (intensive care unit)

Les principaux symptômes sont proches de ceux de la grippe saisonnière et d'autres infections respiratoires aiguës. 40% des personnes infectées présenteront des symptômes modérées, 40% seront asymptomatiques et 15 à 20% présenteront une forme sévère. Des formes respiratoires et extra-respiratoires sont retrouvées (voir Figure 9). (27)

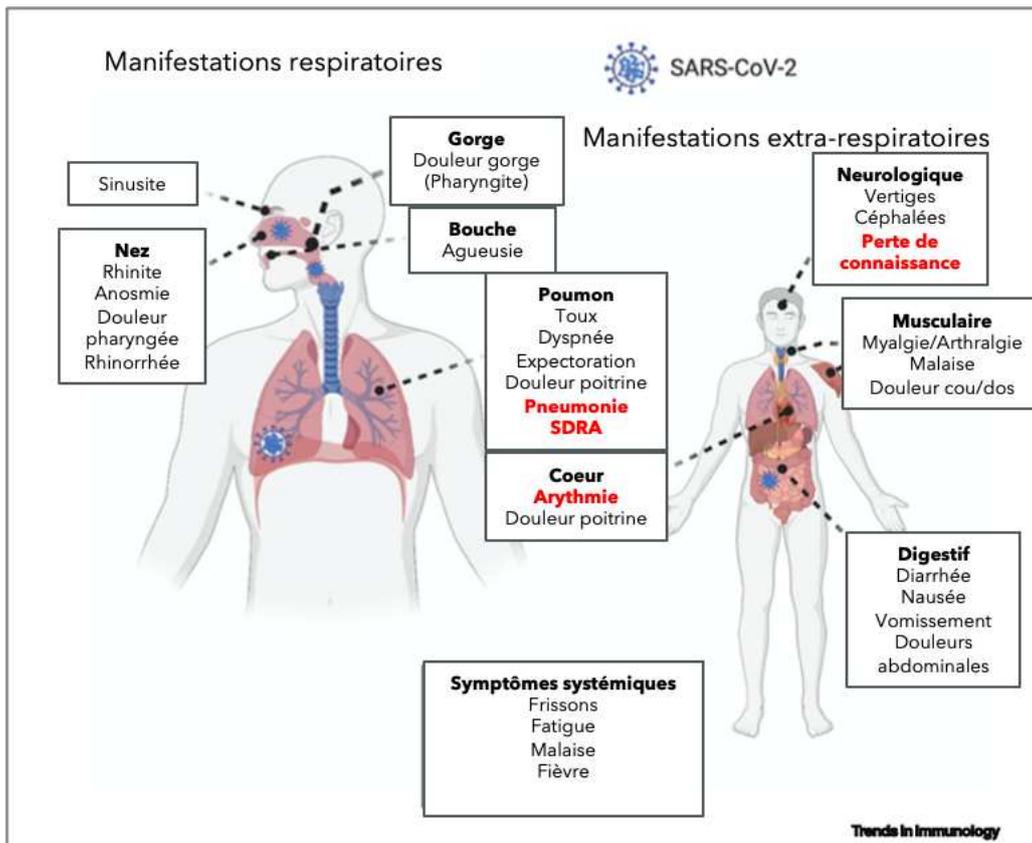


Figure 9 : Symptômes cliniques de la Covid-19 (24)

*SDRA : détresse respiratoire aiguë (acute respiratory distress)

1 – Manifestations cliniques principales

La forme respiratoire est la forme clinique la plus fréquente avec une installation progressive qui la différencie de la grippe. Tout d'abord des symptômes peu spécifiques vont se déclarer comme les céphalées, la fatigue et les douleurs musculaires, puis deux ou trois jours après, les signes respiratoires et la fièvre apparaissent.

Les signes cliniques principaux de la maladie à Covid-19 sont les suivants : de la fièvre, une toux le plus souvent sèche, des courbatures, un mal de gorge, un écoulement nasal et une dyspnée (gêne respiratoire). D'autres symptômes fréquents sont caractéristiques de la Covid-19 : une agueusie (perte du goût), une anosmie (perte de l'odorat). (27)

Dans les formes les plus graves, une admission à l'hôpital est nécessaire (environ 20% des malades) et 5% des malades nécessiteront un séjour en réanimation. On retrouve les

formes les plus sévères chez des personnes vulnérables en raison de leur âge (malades de plus de 70 ans) ou ayant des maladies associées, notamment l'obésité. Les symptômes les plus fréquemment décrits dans les formes sévères sont de la fièvre, toux, une gêne respiratoire, les images obtenues par scanner thoracique montrent presque toujours une pneumonie touchant les deux poumons (voir Figure 10). (28)

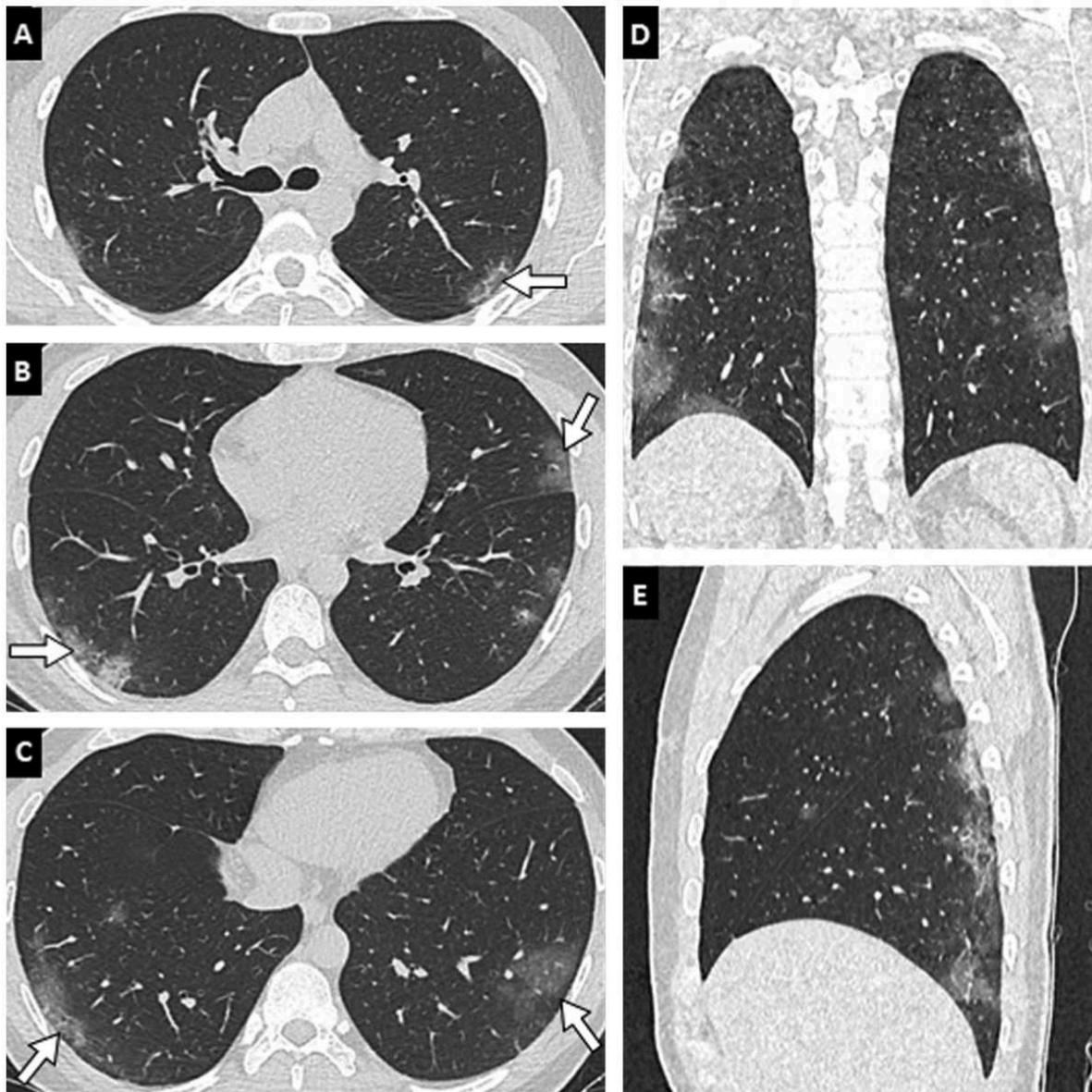


Figure 10 : Présentation scanographique typique de pneumonie Covid-19 homme de 35 ans. (29)

Scanner thoracique sans injection :

* A, B, C : en coupes axiales

** D : coronale

*** E : sagittale (E).

**** Flèches : Plages de verre dépoli bilatérales, sous-pleurales, régions postérieures

2 – Manifestations extra-respiratoires

Des manifestations gastro-intestinales ont également été rapportées de type diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements. Ces troubles ont été décrits plus fréquemment chez les personnes âgées. (30)

Des troubles neurologiques ont été rapportés et concernent le système nerveux central avec maux de tête, troubles de la conscience vertiges, épilepsie, ataxie, accident vasculaire cérébral et méningite. Des troubles cognitifs ont également été mis en évidence comme la dépression et les délires. Le système nerveux périphérique peut également être atteint avec des symptômes de type anosmie, agueusie, névrite optique. (31)

Des manifestations cardiovasculaires sont également retrouvées avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ischémique lors des 15 jours suivant le diagnostic de Covid-19. Ce risque de complications cardiovasculaires aiguës serait multiplié par trois au moins. (32)

D'autres symptômes sont également rapportés comme la fatigue, la perte d'appétit, des crachats, mais également des symptômes moins spécifiques :

- Dermatologiques : exanthème ou pseudo-engelures, ou également appelé le syndrome « orteil covid », ainsi que des urticaires (33)
- Oculaires : à type de congestion conjonctivale ou conjonctivite. (34)

3 – Formes critiques

Les formes critiques principales sont tout d'abord la détresse respiratoire (30%) puis la myocardite (10%), la surinfection bactérienne (10%) ainsi que le choc cytokinique qui est une libération massive de cytokine entraînant une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire. Ces complications peuvent engager le pronostic vital, plus particulièrement chez les personnes présentant des comorbidités. (35)

La lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire correspond à une réponse inflammatoire systémique qui se manifeste par une fièvre, une hépatomégalie, une splénomégalie, une pancytopénie et défaillance multiviscérale. 50% des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë de la Covid-19 vont présenter cette affection. (24)

Des dysfonctionnements de la coagulation peuvent également survenir au cours de l'infection telle qu'une thrombose, une coagulation intravasculaire disséminée, une embolie, une vascularite. Une augmentation du taux de D-Dimère et du temps de prothrombine ainsi qu'un niveau élevé de protéine C-réactive est prédictif de la survenue de ces dysfonctionnements. (24)

Des rhabdomyolyses sont également décrites et se manifestent par des douleurs musculaires et une augmentation de la créatine kinase et de la myoglobine. (36)

4 – Facteurs de risque et personnes à risque

Les facteurs de risque de mortalité sont les suivants :

- La présence de comorbidités : hypertension, troubles du métabolisme, obésité, diabète, athérosclérose coronarienne et autres maladies cardiaques, insuffisance rénale chronique, troubles cognitifs, maladie pulmonaire obstructive chronique, bronchectasie, anémie, troubles thyroïdiens. (37)
- L'âge avancé : les plus de 65 ans sont les plus à risque de développer une forme grave de la maladie. (37)
- Taux de D-dimère élevé : supérieur à $1\mu\text{g/L}$ associe un mauvais pronostic vital. (38)
- Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) : décrit un risque important de défaillance d'organe, un score élevé est associé à un mauvais pronostic. (38)
- Cancer et chimiothérapie : les tumeurs hématologiques malignes dégradent le pronostic vital de façon plus importante que les tumeurs d'organes solides, ainsi qu'une récente chimiothérapie. (39)

En France, les personnes considérées à risque par le ministère des Solidarités et de la Santé, au regard de la Covid-19 et plus susceptibles de développer une forme sévère d'infection sont les suivants : (40)

- Les personnes âgées de 70 ans et plus, avec une surveillance rapprochée pour ceux âgés de 50 à 70 ans ;

- Les patients avec une insuffisance rénale chronique dialysée, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- Les malades atteints de cirrhose au stade B au moins ;
- Les patients aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque ;
- Les diabétiques insulinodépendants ou présentant des complications secondaires à leur pathologie (micro ou macro-angiopathie) ;
- Les insuffisants respiratoires chroniques sous oxygénothérapie ou asthme ou mucoviscidose ou toute pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- Les personnes avec une immunodépression :
 - Médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive ;
 - Infection à VIH non contrôlé avec des CD4 < 200/mm³ ;
 - Consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souche hématopoïétiques ;
 - Atteint d'hémopathie maligne en cours de traitement ;
 - Présentant un cancer métastasé ;
 - Les femmes enceintes ;
- Les personnes présentant une obésité morbide.

V – Diagnostic et tests

Afin de permettre d'établir le diagnostic mais également de mieux contrôler la pandémie, il est nécessaire d'identifier rapidement le virus.

Il existe différents tests permettant le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2. Certains sont utilisés dans la phase précoce de la maladie, tel que la RT-PCR et les tests antigéniques. D'autres sont utilisés après la guérison, ce sont les tests de détection des anticorps sériques (41). Nous verrons ici les tests les plus couramment utilisés.

1 – La RT-PCR

La RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction), est à l'heure actuelle la méthode de référence pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2. Elle permet d'identifier son ARN dans un prélèvement nasopharyngé principalement, mais également sur de nombreux autres prélèvements, tel que le sang, la salive etc. La PCR est une méthode au cours de laquelle une petite séquence cible d'ADN sera copiée de multiples fois pour faciliter sa détection. Cependant, le SARS-CoV-2 est un virus à ARN, une étape supplémentaire sera donc nécessaire afin de transformer son ARN en ADN, d'où le nom de RT-PCR. Une fois que le fragment d'ADN est synthétisé, il sera multiplié grâce à une enzyme de la famille des polymérases, afin de disposer d'un grand nombre de copies identiques pour l'identifier formellement. Lorsque l'ADN du virus est détecté, par une sonde couplée à un fluorophore, le test se positive. (28) (42)

2 – Les tests antigéniques rapides

Les tests antigéniques rapides, ou tests bandelettes, sont basés sur le principe de l'immunochromatographie. Ils permettent de détecter si la personne est infectée au moment du test, ils sont moins sensibles que les RT-PCR mais plus facile à mettre en œuvre. Ils sont également réalisés à partir d'un prélèvement nasopharyngé.

Ces tests vont détecter l'une des protéines du SARS-CoV-2, il s'agit d'un antigène qui aura été sélectionné préalablement. Lorsque l'échantillon prélevé est déposé à l'extrémité de la bandelette, celui-ci va migrer par capillarité et rencontrer les anticorps spécifiques de l'antigène sélectionné. Les anticorps fixés au support sont munis de détecteur, si l'échantillon contient le SARS-CoV-2, les antigènes vont se fixer aux anticorps, une réaction colorimétrique va se faire, qui formera alors une ligne colorée sur la bandelette. (43)

3 – Les tests sérologiques

Les tests sérologiques, quant à eux, permettent de détecter si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus, ils permettent de rechercher la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (28).

Les anticorps peuvent être révélés en réalisant un test enzymatique, pour cela on utilise des protéines recombinantes du virus. Ces protéines sont fixées sur un support et vont fixer les anticorps spécifiques présents dans le sérum. Une réaction enzymatique libérant un composant coloré va se produire afin de révéler la fixation anticorps-antigène. Il s'agit le plus fréquemment de tests type ELISA (43).

VI – Prévention

Des précautions existent et sont efficaces afin de prévenir l'infection, il s'agit des gestes barrières suivants : (28)

- Lavage régulier des mains avec de l'eau et du savon ou utilisation de solution hydroalcoolique.
- Tousser ou éternuer dans le coude ou un mouchoir.
- Éviter de se toucher le visage.
- Utiliser des mouchoirs à usage unique et les jeter à la poubelle après le premier usage.
- Ne pas serrer la main ou faire d'embrassades.
- Rester à une distance d'au moins 1,5 mètre avec son interlocuteur.
- Bien aérer les pièces.
- Porter un masque lorsque la distance d'un mètre n'est pas respectée.

VII – Variants préoccupants

Le virus responsable de la Covid-19 a muté à diverses reprises depuis le début de la pandémie. Le SARS-CoV-2, possède un patrimoine génétique qui se réplique, parfois des erreurs apparaissent au cours de sa réplication, c'est ce qu'on appelle une mutation.

La plupart de ces mutations n'a pas ou peu d'incidence sur les caractéristiques du virus et passent inaperçues. Cependant certaines variations vont modifier les propriétés du virus, ils obtiennent alors un avantage par rapport aux autres, elles peuvent ainsi avoir un impact sur sa transmissibilité, son pouvoir pathogène ou sa résistance. Ces mutations entraînent donc un risque pour la santé publique mondiale.

Lorsque ces mutations touchent à la réponse antigénique du virus on parle de variant, les anticorps qui réagissent avec le virus originel ne sont alors plus aussi efficaces.

Plus le nombre de contamination est important, plus le virus va se répliquer et muter, le risque d'apparition de nouveaux variants va augmenter. Il est donc nécessaire et indispensable de mettre en place des politiques de prévention pour limiter l'apparition de ces nouveaux variants.

Chez la majorité des personnes, l'infection est courte et dure moins de deux semaines, ce qui limite fortement le nombre de mutation et la probabilité d'apparition de variants. Cependant chez les personnes immunodéprimées, le système immunitaire ne va pas réussir à éliminer le virus. L'infection est plus longue et peut durer des mois, la diversité virale est donc plus importante. Des mutations clés de certains variants seraient probablement apparus lors d'infection chez des personnes immunodéprimées. (44)

L'OMS et ses réseaux internationaux d'experts surveillent l'évolution du SARS-CoV-2 et de ses variants et leur risque pour la santé publique mondiale. Ils ont ainsi classé plusieurs variants comme étant préoccupant.

Un variant préoccupant est défini de la façon suivante :

Il est associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique au niveau mondial :

- Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la Covid-19 ; ou
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ; ou
- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles. (45)

Les différents variants préoccupants depuis le début de la pandémie sont regroupés dans le tableau suivant : (45)

Tableau 1 : Variants préoccupants du SARS-CoV-2 depuis le début de la pandémie

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO+	Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020, anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020, anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	Variant préoccupant : 11 janvier 2021, anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A,21I, 21J	Inde, Octobre 2020	Variant préoccupant : 11 mai 2021 Anciennement préoccupant : 7 juin 2022
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K	Plusieurs pays, novembre 2021	Variant préoccupant : 26 novembre 2021 Anciennement préoccupant (lignée parente) : 14 mars 2023

* Toutes les lignées descendantes sont incluses. Dans ce groupe on retrouve BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 et leurs lignées descendantes mais également les recombinaisons BA.1/BA.2 circulantes telles que XBB.

En raison de sa transmission généralisée à travers le monde et de sa forte diversité virale, certains sous-variants d’Omicron sont également sous surveillance. Ces sous-variants sont présentés dans le tableau suivant : (45)

Tableau 2 : Sous-variants préoccupants d’Omicron sous surveillance

Dénomination de l’OMS	Lignée PANGO+	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Relation avec les lignées de variants préoccupants
Omicron	BA.2.75	22D	31 décembre 2021	Sous-lignée BA.2
	CH.1.1	22D	27 juillet 2022	Sous-lignée BA.2
	XBB	22F	19 août 2022	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, c’est à dire BJ.1 et BM.1.1.1
	XBB.1.9.1	Non assigné	5 décembre 2022	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, c’est à dire BJ.1 et BM.1.1.1
	XBB .1.9.2	Non assigné	5 décembre 2022	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, c’est à dire BJ.1 et BM.1.1.1
	XBB.2.3	Non assigné	9 décembre 2022	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, c’est à dire BJ.1 et BM.1.1.1
	BA.2.86	Non assigné	24 juillet 2023	Mutations par rapport à l’ancêtre supposé BA.2
	XBB.1.5	23A	21 octobre 2022	Recombinant des sous-lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, tels que BJ.1 et BM.1.1.1
	XBB.1.16	23B	9 janvier 2023	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, c’est à dire BJ.1 et BM.1.1.1
	EG.5	Non assigné	17 février 2023	XBB.1.9.2

Seconde partie : La Covid-19 chez la femme enceinte

I – Physiologie de la grossesse

Une grossesse va avoir des conséquences importantes sur la femme et entraîner des modifications physiologiques sur son organisme, avec un retour à la normale après l'accouchement. Ces changements sont encore plus importants lors d'une grossesse multiple que lors d'une grossesse monofoetale.

Le premier signe de grossesse le plus fréquent chez une femme enceinte est le retard de règles. En effet un retard d'une semaine ou plus chez une femme sexuellement active en âge de procréer et ayant des cycles réguliers est très évocateur d'une grossesse.

On considère qu'une grossesse dure 273 jours après la conception (39 semaines de grossesse) et 287 jours (41 semaines d'aménorrhée) à partir du premier jour du cycle menstruel pour un cycle régulier de 28 jours. La date d'accouchement est estimée par rapport à la dernière période menstruelle ou datée lors de l'échographie du premier trimestre. Un accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) est dit prématuré, et après 42 semaines d'aménorrhée est dit post-terme. (46)

1 – Les modifications générales

Au cours de la grossesse des modifications hormonales anatomiques et physiologiques importantes se produisent dans le corps de la femme, ces changements sont transitoires et reviennent à la normale lorsque la grossesse se termine (voir Figure 11).

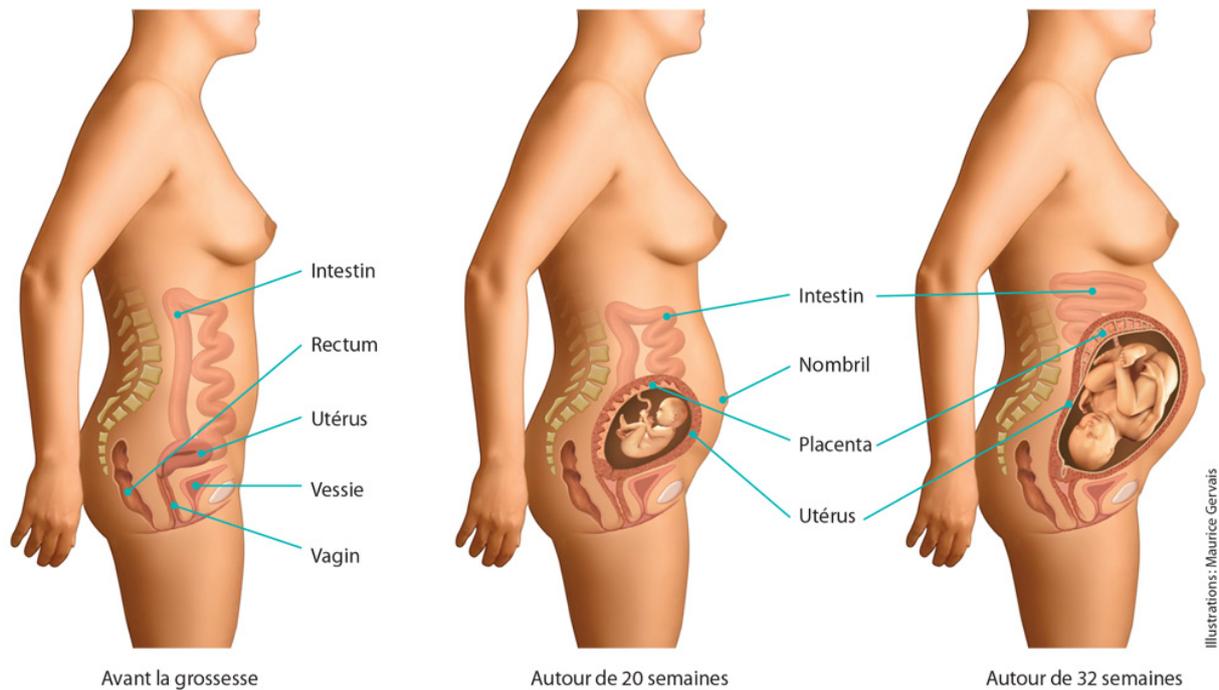


Figure 11 : Modifications anatomiques de la femme enceinte et croissance du fœtus (47)

A – Le système immunitaire

La grossesse va nécessiter un état d'immunodépression pour se développer. Il s'agit d'une greffe semi-allogène entraînant une augmentation de la sensibilité de la femme enceinte aux infections. (47)

B – La température

La température corporelle va se modifier au cours de la grossesse, elle augmente à 37°C ou plus en début de grossesse sous l'effet de la progestérone, elle va ensuite se réguler et diminuer en fin de grossesse avec une tendance à l'hypothermie. (47)

C – Le poids

En règle générale, le poids va augmenter de façon régulière. Il va augmenter en moyenne d'1 kg par mois jusqu'au 6^{ème} mois, puis de 2 kg par mois en moyenne au cours du 3^{ème} trimestre.

La prise de poids va également dépendre d'autres facteurs, comme la stature, le poids initial et la morphologie de la mère, ainsi que du développement fœtal.

En moyenne la prise de poids est entre 9 et 12 kg en fin de grossesse pour une femme avec un poids normal.

Ce poids comprend :

- 5 kg en moyenne de tissus nouveaux : fœtus, placenta, liquide amniotique ;
- 3 kg en moyenne de tissus maternels dont la masse augmente : utérus, sein, liquide extracellulaire ;
- 4 kg en moyenne de dépôts lipidiques. (47)

D – L'état général

L'état général de la femme enceinte est affecté, on retrouve fréquemment les signes suivants : somnolence, asthénie, turgescence mammaire, nausées, soif plus importante, aversion alimentaire et des modifications de l'appétit. En fin de grossesse on retrouve très souvent de l'anxiété, une baisse de la qualité du sommeil et des douleurs. (47)

2 – Les modifications endocriniennes

Le système endocrinien joue un rôle crucial chez la femme enceinte, il permet d'assurer la croissance et le développement du fœtus, il prépare l'organisme de la mère à l'accouchement et à l'allaitement.

Ce système est régulé par les hormones produites par l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les glandes surrénales, les ovaires et le placenta.

Au début de la grossesse, le placenta prend le relais des ovaires pour produire des hormones comme l'hCG (hormone chorionique gonadotrope) qui maintient la production de progestérone nécessaire au maintien de la grossesse. Les taux d'œstrogènes augmentent aussi pour favoriser la croissance et le développement du fœtus ainsi que la préparation des seins à l'allaitement.

Les glandes surrénales vont produire des hormones telles que le cortisol, qui va contribuer à réguler le métabolisme et à réduire l'inflammation pendant la grossesse.

La thyroïde joue également un rôle important dans la régulation du métabolisme et de la croissance du fœtus, elle va produire des hormones thyroïdiennes telles que la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3).

L'hypophyse va produire la prolactine qui stimule la production de lait, et l'ocytocine qui va stimuler les contractions utérines pendant le travail et l'accouchement.

Des déséquilibres hormonaux pendant la grossesse peuvent entraîner des complications pour la mère et le fœtus. Par exemple un manque de progestérone peut entraîner une fausse couche précoce ou un travail prématuré, alors qu'un excès de cortisol peut augmenter le risque de diabète gestationnel et de pré-éclampsie. Un dysfonctionnement thyroïdien peut également avoir des conséquences négatives sur la grossesse, comme une pré-éclampsie, une fausse couche et une faible croissance fœtale. (48)

3 – Les modifications métaboliques

Des modifications métaboliques vont apparaître au cours de la grossesse, ils vont permettre de répondre aux besoins de croissance et de développement du fœtus et préparer la mère à l'accouchement et à l'allaitement.

Le métabolisme basal va fortement augmenter, de 15 à 30%, en raison du travail supplémentaire du cœur et des poumons et pour fournir l'énergie au fœtus et au placenta. Lors du premier et du second trimestre la mère accumule des réserves, au troisième trimestre le processus catabolique se met en place pour mobiliser les réserves maternelles au profit du placenta et du fœtus. (49)

L'un des principaux changements métaboliques pendant la grossesse est la résistance à l'insuline en réponse à l'augmentation des niveaux d'hormones placentaires. Cela conduit à une augmentation de la libération de glucose par le foie et à la diminution de son utilisation par les tissus périphériques, assurant ainsi un approvisionnement adéquat en glucose pour le fœtus en développement. Cette résistance à l'insuline est plus prononcée au deuxième et troisième trimestre.

Le métabolisme des lipides est également modifié pendant la grossesse. Les lipides sont utilisés comme source d'énergie et de nutriments pour le fœtus en croissance, mais également pour préparer l'accouchement et l'allaitement. Les taux de lipides sanguins vont augmenter, en particulier les triglycérides (TG) et les acides gras (AG) libres.

De même, la demande en protéine augmente considérablement au cours de la grossesse, il est donc important que la mère en consomme suffisamment pour répondre à ses

besoins. Les protéines seront utilisées pour la croissance et le développement du fœtus, la croissance du placenta, lors de l'accouchement et de l'allaitement. (50)

4 – Les modifications cardiovasculaires

Une vasodilatation artérielle va se mettre en place très rapidement, cela va augmenter le débit cardiaque puis par la suite activer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les œstrogènes et la sécrétion d'aldostérone vont entraîner une hypervolémie et une rétention hydrosodée. La volémie va diminuer progressivement dans les 3 jours qui suivent l'accouchement pour revenir à la normale en 4 à 6 semaines. La progestérone va elle permettre l'adaptation vasculaire à l'hypervolémie en relâchant les parois veineuses et les sphincters capillaires qui augmente la capacité du lit vasculaire.

Le débit cardiaque augmente de 30 à 50% en moyenne en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 15% et du volume d'éjection systolique de 30%. L'augmentation du débit cardiaque va avoir également pour impact de diminuer la pression artérielle jusqu'à 24-28 semaines d'aménorrhée. Ensuite la pression artérielle revient en fin de grossesse à un niveau égal à celui d'avant la grossesse.

La pression veineuse des membres inférieurs va augmenter en raison de la compression des gros vaisseaux et de la veine cave inférieure surtout en décubitus dorsal, cela va favoriser l'apparition d'œdèmes et de varices.

D'autres impacts sur le cœur sont également retrouvés, tel que l'augmentation de la fréquence cardiaque, un léger déplacement anatomique du cœur, ou encore une modification de l'électrocardiogramme (ECG). (51)

5 – Les modifications respiratoires

L'augmentation des niveaux d'œstrogènes et de progestérone lors de la grossesse va affecter la fonction respiratoire de la femme enceinte. Elle va alors entraîner une augmentation du volume courant (volume d'air qui entre dans les poumons au cours d'une inspiration), diminuer la capacité résiduelle fonctionnelle (volume d'air contenu dans les voies

aériennes après une expiration spontanée non forcée) et augmenter la ventilation alvéolaire (débit d'air qui assure le renouvellement de l'air alvéolaire). Ces modifications vont permettre d'augmenter l'apport en oxygène pour le fœtus.

De plus, la croissance de l'utérus pendant la grossesse va entraîner une compression de la cage thoracique réduisant la capacité pulmonaire (quantité d'air présente dans les poumons) et augmentant la résistance des voies respiratoires (rapport pression motrice/débit dans les voies aériennes). Ces modifications peuvent provoquer une dyspnée chez certaines femmes enceintes, surtout au cours du dernier trimestre.

La modification du métabolisme augmente également la demande en oxygène, pouvant alors aggraver la dyspnée chez certaines femmes enceintes. Cependant la capacité pulmonaire est généralement suffisante pour répondre aux besoins de la mère et du fœtus.

D'autres modifications peuvent survenir pendant le travail et l'accouchement. Les contractions utérines et la poussée peuvent affecter la ventilation et la perfusion pulmonaire, ce qui peut entraîner une hypoxie temporaire. (52)

6 – Les modifications hématologiques

A – Volémie et érythropoïèse

Le volume plasmatique va augmenter jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée puis il se stabilise, cette augmentation est en moyenne d'1 litre.

Le volume globulaire va augmenter de 20% à la suite de la stimulation de la synthèse d'érythropoïétine.

Le volume plasmatique augmente plus que le volume érythrocytaire, à l'origine d'une hémodilution relative et entraînant une baisse de la concentration en hémoglobine, cela aura pour conséquence de provoquer une « anémie physiologique de la grossesse ».

Ces modifications seront à l'origine d'une hypervolémie permettant :

- L'augmentation du débit cardiaque ;
- De limiter les conséquences d'une hémorragie *post-partum* ;
- De protéger la femme d'une hypotension au dernier trimestre ;

Mais également de couvrir les besoins supplémentaires en oxygène et de diminuer la viscosité sanguine pour réduire le travail cardiaque.

Les besoins en fer augmentent au cours de la grossesse pour la synthèse de l'hème. Les réserves en fer sont le plus souvent épuisées à la fin du second trimestre nécessitant une supplémentation.

Les besoins en folates sont également augmentés, pour la synthèse des acides nucléiques et plus particulièrement de l'ADN. Les taux diminuent dès le début de la grossesse. Une carence peut être responsable d'anomalies de fermeture du tube neural. (51)

B – Numération de la Formule Sanguine

Le taux de leucocytes va augmenter, créant une hyperleucocytose physiologique dès le deuxième trimestre. Elle est due à l'augmentation des polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes vont diminuer légèrement en fin de grossesse. (51)

C – Les électrolytes

Les concentrations en ions calcium et magnésium vont diminuer en raison de leur transfert de la mère au fœtus et de l'augmentation de la filtration glomérulaire. Cette diminution va stimuler la parathormone (PTH).

La concentration en ions bicarbonates diminue également pour s'adapter à l'alcalose respiratoire. Leur réabsorption rénale va également diminuer pour garder un pH normal. (51)

D – L'hémostase

Au fur et à mesure que la grossesse progresse, un état d'hypercoagulabilité s'installe.

Les facteurs de la coagulation vont être modifiés :

- Les taux de fibrinogène, des facteurs II, VII, VIIIc IX, X et le facteur de Willebrand augmentent progressivement au cours de la grossesse ;
- Le taux de facteur XI diminue modérément ;
- Le taux de facteur XIII, qui stabilise la fibrine peut augmenter en début de grossesse mais va diminuer ensuite.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont également perturbés, par exemple le taux d'antithrombine va diminuer de façon modérée en fin de grossesse ;

La fibrinolyse est aussi impactée, ce phénomène permet la dissolution des caillots de fibrine afin de maintenir la fluidité du sang. Cette capacité va diminuer progressivement au cours de la grossesse pour être minimale au 3^{ème} trimestre. D'autres modifications sont retrouvées :

- Les taux de D-Dimères augmentent et sont le témoin de la formation excessive de caillots de fibrine, par excès de thrombine, à l'origine d'une fibrinolyse réactionnelle physiologique.
- La production de thrombine est augmentée tout au long de la grossesse, et va favoriser l'hémostase dans le *post-partum*.
- Le risque thrombotique est le plus élevé en post-accouchement et dure au moins 6 semaines. Cela est dû à la correction de la thrombopénie, au déficit en protéine, à la persistance d'un taux élevé de facteur de Willebrand et à la normalisation rapide des facteurs de la coagulation.
- Le pic d'activité procoagulante, proplaquettaire et hypofibrinolytique est immédiate après la séparation du placenta et persiste pendant 3 heures. (51)

E – Les marqueurs biologiques de l'inflammation

La vitesse de sédimentation est très augmentée, et la protéine C réactive n'est pas modifiée pendant la grossesse. (51)

7 – Les modifications urinaires

Les modifications urinaires au cours de la grossesse sont dues à des facteurs hormonaux, anatomiques et fonctionnels.

Anatomiquement, l'utérus en croissance va exercer une pression sur la vessie, ce qui peut entraîner une augmentation de la fréquence urinaire et une diminution de la capacité de la vessie. De plus, les muscles lisses des voies urinaires sont également affectés, ce qui peut entraîner une augmentation de la dilatation des voies urinaires ou de l'hydronéphrose (également appelée dilatation pyélo-calicielle, c'est une distension des cavités excrétrices du

rein par accumulation d'urine, en cas d'obstruction des uretères). Ces modifications sont également liées à la présence de relaxine qui adoucit les ligaments et peut entraîner une instabilité de l'articulation sacro-iliaque, pouvant causer des douleurs et des gênes urinaires.

La grossesse entraîne également des modifications fonctionnelles. L'une des principales est l'augmentation de la filtration glomérulaire, responsable d'une augmentation du débit urinaire. Elle peut également augmenter la charge de travail des reins, ce qui peut provoquer une rétention d'eau et une augmentation de la pression artérielle.

La grossesse peut également entraîner une augmentation de la production d'aldostérone, qui augmente la réabsorption de l'eau et des électrolytes dans les reins, cela va diminuer la diurèse. (47)

Ces modifications du système urinaire peuvent augmenter le risque d'infections urinaires. En effet les femmes enceintes sont plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires en raison de la réduction du tonus musculaires des voies urinaires, de l'augmentation de la stase mais aussi de la réduction de la réponse immunitaire. Ces infections peuvent être à l'origine de complications graves pour la mère et le fœtus. Il est donc important que les femmes enceintes soient surveillées et traitées pour éviter toute complication. (53)

8 – Les modifications gastro-intestinales et hépatobiliaires

Les modifications gastro-intestinales sont principalement dues aux changements hormonaux, à la croissance de l'utérus, à la pression exercée sur les organes adjacents et aux modifications des habitudes alimentaires.

L'appétit augmente au cours de la grossesse, d'environ 200 kcal par jour, dès la fin du premier trimestre. Des « envies » de femme enceinte sont souvent retrouvées mais leur cause est encore inconnue. Les nausées et vomissements sont fréquemment observés entre 4 et 12 semaines d'aménorrhée mais ils peuvent persister au-delà de 20 semaines d'aménorrhée, ils sont alors considérés comme pathologique. (54)

La progestérone ayant un effet relaxant sur les muscles lisse y compris ceux de l'intestin, cela peut ralentir la digestion et causer une sensation de ballonnement et de

constipation chez certaines femmes enceintes, cela peut également affecter les muscles du sphincter œsophagien, qui peut causer un reflux acide ou pyrosis.

La croissance de l'utérus va déplacer les organes abdominaux, cela peut entraîner des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. La pression exercée sur les veines rectales peut également être à l'origine d'hémorroïdes.

On retrouve également précocement une hypervascularisation et une tendance œdémateuse en raison de l'imprégnation hormonale. La gencive est gonflée, rouge et saigne facilement. Une hypersialorrhée est également retrouvée. (54)

La progestérone entraîne une hypotonie de la vésicule biliaire et donc une stase et une vidange ralentie de cette dernière. La concentration de cholestérol va augmenter, l'indice de lithogénicité de la bile va donc s'accroître entraînant un risque plus important de lithiase biliaire. (51)

9 – Les modifications dermatologiques

A – Les modifications pigmentaires

90% des femmes enceintes présenteront une hyperpigmentation corporelle, retrouvée le plus souvent sur les zones physiologiquement plus pigmentées : l'aréole mammaire, la région génito-anale, péri-ombilicale et la *linea nigra* (ligne médiane abdominale).

Un melasma ou chloasma se développe très régulièrement (50-70% des cas) et va s'atténuer après l'accouchement et disparaître dans la majorité des cas. De nouveaux *nævus* peuvent également se former. (54)

B – Les modifications vasculaires

Des œdèmes du visage et des extrémités sont retrouvés chez la moitié des femmes enceintes, elles sont plus importantes le matin, et sont liées à une rétention hydrosodée et à une augmentation de la perméabilité capillaire. Ils disparaissent durant le *post-partum*.

On peut retrouver également un *cutis marmorata* au niveau des membres inférieurs (marbrures importantes favorisées par le froid), des angiomes stellaires, un érythème

palmaire, des varices liées à l'hyperpression veineuse (saphène, vaginale, vulvaire et hémorroïdaire), un purpura discret non infiltré au niveau des membres inférieurs, des angiomes superficiels et sous cutanés. (54)

C – Les modifications des phanères

Les cheveux sont en phase de croissance avec cependant une perte de la chevelure fronto-temporale. Les premiers mois après l'accouchement la chute des cheveux est importante mais se récupère au bout d'1 à 2 ans. Une hyperpilosité est également fréquente. Sur les ongles, des lignes transversales peuvent se former ainsi qu'un décollement. (54)

D – Les modifications des glandes sudorales et sébacées

Les glandes sudorales eccrines voient leur activité augmenter durant la grossesse, elles sont localisées sur presque tout le corps mais surtout sur la paume des mains, la plante des pieds et le front. En revanche les apocrines voient leur activité diminuer, elles sont localisées sous les aisselles, sur la peau autour de l'anus et autour des mamelons.

La température corporelle augmente et la transpiration est donc plus intense. Une acné peut se révéler du fait de l'hyperactivité des glandes sébacées. Les tubercules de Montgomery augmentent de taille au cours de la grossesse. (54)

E – Les vergetures

90% des femmes enceintes en auront. Elles apparaissent généralement lors du troisième trimestre. On les retrouve sur l'abdomen, les cuisses, les seins, le sacrum et les creux axillaires. La distension mécanique et la fragilisation des fibres de collagène et d'élastine en sont les responsables. (54)

10 – Autres modifications

A – L'appareil locomoteur

L'équilibre est modifié à la suite du déplacement du centre de gravité, en particulier au 3^{ème} trimestre. On retrouve un relâchement ligamentaire provoqué par la relaxine, les

œstrogènes et la progestérone. Cela entraîne une hyperlaxité de certaines articulations, tel que la symphyse pubienne, les vertèbres. (51)

Ces modifications vont être responsables : (54)

- D'une déstabilisation à la marche ;
- D'une mobilisation de la symphyse pubienne, pouvant être à l'origine d'un syndrome de Lacomme. ;
- D'une sciatalgie, par compression du nerf sciatique ;
- Des douleurs lombosacrées liées à l'hyperlordose ;
- Des crampes des membres inférieurs.

B – Les modifications ophtalmiques

En raison de l'imprégnation hormonale on peut retrouver : (54)

- Un ptosis modéré ;
- Des troubles de la réfraction avec une évolution vers la myopie en fin de grossesse ;
- Au niveau de la cornée : une hypoesthésie une modification de son épaisseur ;
- Un changement de la composition des larmes qui provoque une intolérance aux lentilles de contact ;
- Une presbytie transitoire en raison de troubles de l'accommodation ;
- Une hémorragie sous-conjonctivale sans baisse de l'acuité visuelle.

C – Les modifications odontologiques

La grossesse a un impact important sur la sphère buccale et peut entraîner l'apparition de caries. Celles-ci sont liées à l'inflammation des gencives, aux nausées, vomissements et reflux gastro-œsophagien et à une alimentation plus riche en sucres. On peut également voir apparaître une érosion dentaire, dues à la dissolution des tissus minéralisés par l'attaque acide des vomissements et le reflux gastro-œsophagien. Ces lésions peuvent être une porte d'entrée infectieuse à l'origine d'accouchement prématurée et de prématurité. (51)

D – Les modifications gynécologiques

En raison des modifications hormonales on peut retrouver : (47)

- Une congestion vulvaire ;

- Un épaississement de la muqueuse vaginale ;
- Une augmentation des leucorrhées ;
- Une modification de la flore, conséquence de la diminution du pH vaginal ;
- Un ramollissement du col de l'utérus.

E – Les modifications psychologiques

La grossesse et la naissance d'un enfant vont faire intervenir un grand nombre de facteurs : hormonaux, neuropsychologiques, sociologiques et ethnologiques. La femme devenant mère cela va contribuer à un certain nombre de réaménagement conscients et inconscients.

Le corps va se transformer ainsi que l'image corporelle, et être source de stress pendant la grossesse, et après l'accouchement où le changement est brutal.

Au niveau psychique, on peut avoir une réactivation des conflits latents avec sa propre mère, une régression, une transformation de l'identité personnelle et l'émergence du sentiment de devenir mère, de l'anxiété, une réadaptation aux nouvelles positions familiales et sociales.

Le désir d'être enceinte n'est pas forcément accompagné du désir d'enfant. En effet être enceinte renvoie vers une identité de femme qui « porte la vie » alors que le désir d'enfant est tourné vers « l'Autre ». Ces deux désirs sont cependant souvent associés, mais parfois le désir d'enfant ne s'est pas développé et un sentiment de culpabilité vis-à-vis de cet enfant « non désiré » peut apparaître. (54)

II – La Covid-19 au cours de la grossesse et le post-partum

Comme nous l'avons vu précédemment, la femme enceinte est plus vulnérable aux infections, dont la Covid-19. Les modifications physiologiques observées lors de la grossesse peuvent représenter des facteurs de risque de formes plus graves lors d'une infection par le SARS-CoV-2, et doit donc être pris en compte dans leur suivi.

Les femmes enceintes ne sont pas plus exposées que les autres au risque de contracter la Covid-19. Cependant les dernières données mettent en évidence qu'elles ont plus de risque de contracter une forme grave, et cela est également associée à une probabilité de naissance prématurée. D'autant plus si elles sont en surpoids, ont un âge supérieur à 35 ans et des comorbidités (diabète, hypertension artérielle). (55)

1 – Infection maternelle par le SARS-CoV-2

La femme enceinte a, par définition, plus de risque d'être atteinte d'une infection pulmonaire, en raison des modifications physiologiques touchant la fonction respiratoire comme nous l'avons vu précédemment. (56)

Dans la majorité des cas les femmes enceintes présenteront une forme légère ou asymptomatique de la Covid-19. Cependant ces femmes pourront également présenter des symptômes plus graves, comme une pneumonie ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les dernières données de littérature ont montré un nombre plus important de formes graves chez la femme enceinte comparativement aux femmes non enceintes et un risque plus grand de nécessiter : une admission en soin intensif, une ventilation mécanique, une oxygénation par circulation extracorporelle, mais aussi un risque plus important de décès (voir Figure 12). (57)

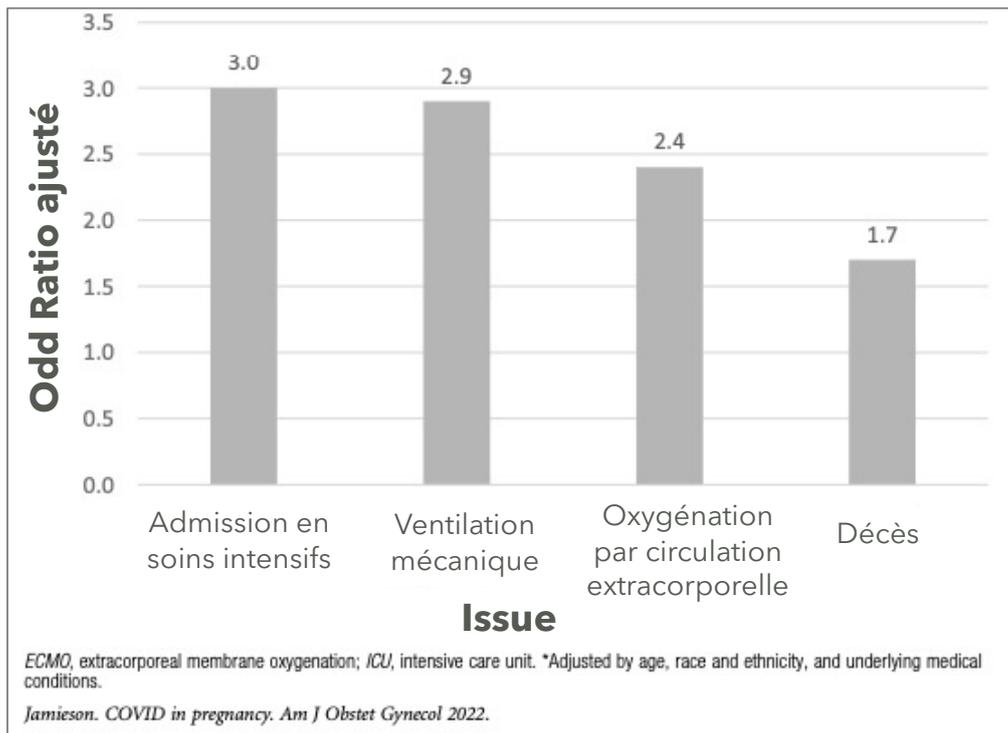


Figure 12 : Risque de Covid-19 sévère chez la femme enceinte comparativement aux femmes non enceintes (58)

D'autres études ont également mis en évidence que le nombre de naissance prématuré, de pré-éclampsie, de mortinaissance (décès du bébé après 28 semaines de grossesse, mais avant ou au cours de l'accouchement) et de mort néonatale étaient également supérieur après infection par le SARS-CoV-2. Ces risques ont été également plus importants lors de la vague du variant Delta que lors des périodes précédentes.

Le taux de naissance prématurée a cependant été impacté par la nécessité de sauver la patiente critique en donnant naissance à l'enfant. (59)

Une des dernières méta-analyses publiées dans le journal Nature en mai 2022 et portant sur 92 études comparant des femmes enceintes atteintes de Covid-19 appariées sur l'âge avec des femmes non enceintes atteinte de Covid-19 a pu montrer les données suivantes : Les femmes enceintes ont un risque plus important : (59) (voir Figure 13)

- D'être admises en soins intensifs (OR = 2,13) ;
- De nécessiter une ventilation mécanique (OR = 2,59) ;
- De nécessiter une circulation extracorporelle (OR = 2,02) ;

- D'accouchement prématuré (OR = 1,48) ;
- De pré-éclampsie (OR = 1,6) ;
- De mortinaissance (OR = 2,36) ;
- De mortalité néonatale (OR = 3,35) ;
- De mortalité maternelle (OR = 3,08).

*OR = Odd Ratio : mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Il permet de mesurer l'effet d'un facteur.

2 – Infection du placenta lors de la Covid-19

Le placenta exprime les récepteurs cellulaires du SARS-CoV-2, ACE2. Cette expression va diminuer progressivement au cours de la grossesse. Cependant, une étude a mis en évidence que ces récepteurs étaient exprimés de manière égale chez les femmes enceintes infectées et non infectées. (60)

Lors de la Covid-19 chez la femme enceinte, si cette dernière présente une virémie, le virus peut infecter le placenta, il s'agit du covid-placentaire. Cette infection peut conduire à des lésions placentaires augmentant le risque de mort fœtale. Ces lésions sont indépendantes de la sévérité des symptômes de la Covid-19, et des lésions sévères conduisent à une mort fœtale par insuffisance fonctionnelle placentaire par destruction du trophoblaste. Cependant cette affection reste rare. Le covid-placentaire engendre rarement une infection fœtale. (61) En l'absence d'infection du placenta, des risques de thromboses et de dépôt de fibrine en rapport avec l'activation de la coagulation sont également retrouvés.

Des observations chez les femmes enceintes infectées par le SARS-CoV-2 de la caduque basale ou *decidua*, zone de l'endomètre située entre le placenta et le myomètre, ont mis en évidence une activation locale des cellules NK (Natural Killer) et des lymphocytes T, ainsi que l'expression de gènes assimilés à la pré-éclampsie (voir Figure 13). (59)

3 – Transmission verticale au cours de la grossesse

Le risque de transmission verticale de la mère au fœtus semble très faible, la majorité des études ont montré un taux de test positif de 0,9 à 2,8% (test nasopharyngé PCR) chez les

nouveau-nés de mères infectées. Cependant ces enfants n'ont pas forcément été infectés *in utero* mais peut être peu de temps après leur naissance.

En effet un petit nombre d'études ont examinées le sang de cordon ombilical afin de rechercher une transmission verticale des nouveau-nés infectés. Le fœtus commence à produire des IgM (Immunoglobulines M) et IgG (Immunoglobulines G) entre 12 et 20 semaines de grossesse, les IgG de la mère peuvent passer le placenta, donc seules les IgM ont été recherchées. Dans seulement 0 à 7,7% des cas des IgM spécifiques de la protéine Spike ont été retrouvées. Une autre série d'études a pu mettre en évidence la présence du génome viral dans le sang de cordon ombilical chez seulement 2,9% des nouveau-nés infectés. (59) (61)

De plus des niveaux élevés de cytokines inflammatoires ont été retrouvés dans le sang de cordon de ces nouveau-nés même en l'absence d'infection du placenta. Il semblerait que ces dernières soient produites par le fœtus car la concentration d'Interleukine 8 est plus importante dans le sang de cordon que dans le sang maternel, mais cela n'a pas encore été entièrement démontré. (Voir Figure 13) (59)

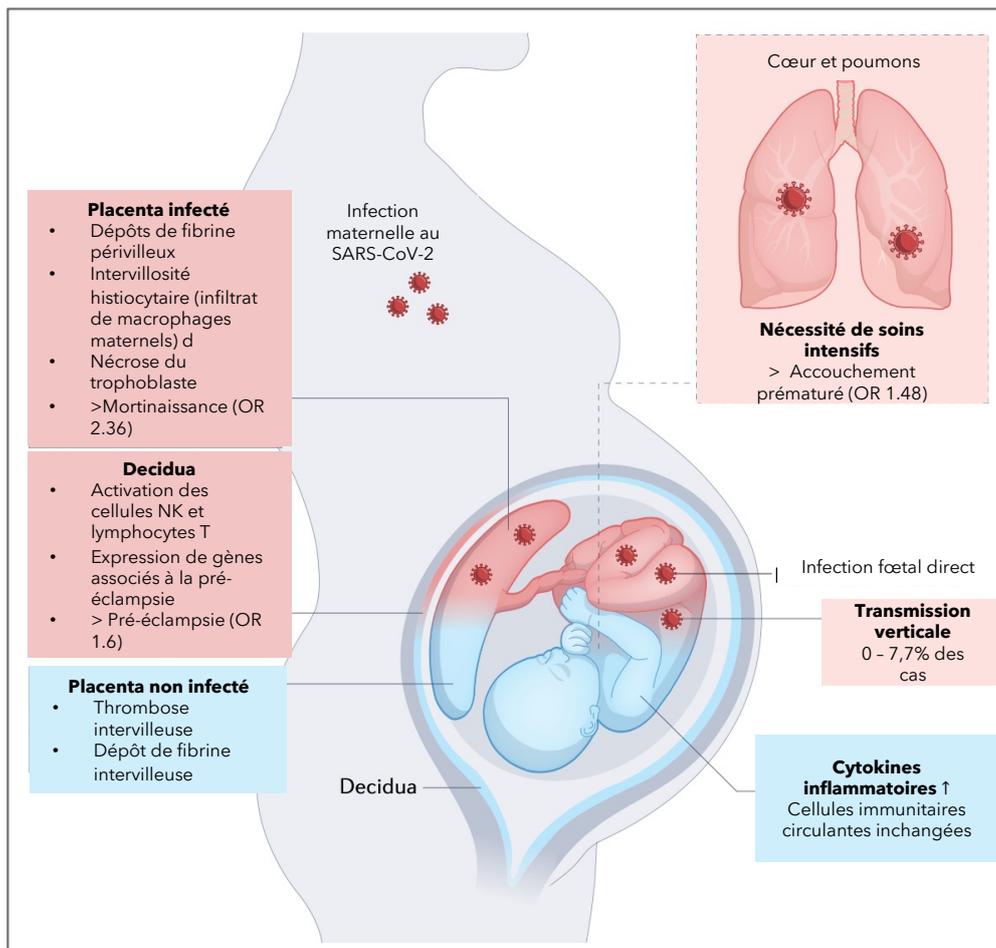


Figure 13 : Effets directs et indirects de l'infection du SARS-CoV-2 sur le fœtus et le placenta (59)

4 – Impacts des nouveaux variants

La majorité des données collectées à l'heure actuelle porte sur des vagues plus anciennes de la pandémie, au cours de laquelle les variants circulants étaient différents de ceux observés aujourd'hui. Par exemple le covid-placentaire était plus rarement retrouvé lors de la première vague causée par la souche primaire de SARS-CoV-2, mais plus présentes lors des vagues des variants Alpha et Delta. Il n'est donc pas possible de prédire les effets sur la grossesse de la vague actuelle (Variant Omicron) ou d'une future vague. De plus, les populations n'étaient pas immunisées contre le SARS-CoV-2 lors des premières vagues, que ce soit naturellement ou via la vaccination, cette mémoire immunitaire peut également avoir un impact aujourd'hui. (59)

Troisième partie : Bénéfices et risques de la vaccination contre la Covid-19 lors de la grossesse

I – La vaccination : Un intérêt individuel et collectif

1 – Définition

La vaccination a pour principe de protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Elle permet également de protéger ceux qui nous entourent, en créant une immunité collective. En effet, plus une collectivité compte de personnes vaccinées, plus elle prévient les risques d'épidémie.

Il existe 2 types de vaccins : les vaccins préventifs et les vaccins thérapeutiques. Les vaccins préventifs vont prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse. Les vaccins thérapeutiques sont utilisés afin d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer.

La recherche vaccinale, quant à elle, vise non seulement à développer de nouveaux vaccins, mais également à améliorer la tolérance, l'efficacité et le confort des vaccins déjà existant. (62)

2 – Origines

Le mot « vaccination » vient de la vaccine ou *Vaccinia* communément appelé « variole des vaches ». Il s'agit d'une maladie infectieuse des bovins causée par un virus proche de la variole de l'humain. La vaccine est transmissible à l'humain mais, contrairement à la variole, elle est bénigne pour l'homme.

A la fin du 18^{ème} siècle, Edward Jenner, un médecin de campagne anglais, remarque que la vaccine des vaches ressemble à la variole. Il se rend également compte que les mains des fermières en contact avec les vaches malades, développent des lésions ressemblant à celle de la variole, mais ne développent pas la maladie de la variole lorsqu'elles sont en contact avec des personnes malades.

En 1796, Edward Jenner, inocule à un enfant de 8 ans du pus prélevé sur la main d'une fermière infectée par la vaccine des bovins. Trois mois plus tard il réalise une variolisation,

c'est-à-dire qu'il inocule le vrai virus de la variole issu d'une personne peu malade, à cet enfant. Ce dernier ne développera aucune pustule, il est immunisé contre la variole. Ce procédé de protection contre la variole est nommé « vaccination ».

Au siècle suivant, Louis Pasteur, un docteur en science français crée le premier vaccin atténué et utilise spécifiquement le terme « Vaccin » en hommage à Edward Jenner. Il établit alors le principe de la vaccination qui est d'inoculer « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ». Sa première vaccination fut utilisée pour prévenir la fièvre charbonneuse chez un troupeau de mouton en 1881. En 1885, il vaccina un enfant contre la rage, mais cette fois-ci la vaccination fut postérieure à l'exposition, le jeune enfant ayant été mordu par un chien enragé. Cela s'explique par le fait que le virus de la rage ne progresse que lentement dans le système nerveux. (63)

II – Les différents types de vaccins contre la Covid-19

Il existe plusieurs types de vaccins contre la Covid-19, les vaccins à ARN messager (ARNm) qui utilisent une petite partie de l'ARN du virus pour déclencher une réponse immunitaire, les vaccins à vecteur viral qui utilisent un autre virus modifié pour transporter une partie du virus, les vaccins à protéine recombinante ou sous-unitaire, utilisant des protéines du virus pour déclencher une réponse immunitaire, et les vaccins inactivés qui utilisent des virus inactivés. Nous étudierons ces différents types de vaccins.

En France, la vaccination contre la Covid-19 est aujourd'hui recommandée pour tous à partir de 5 ans avec 2 doses. Puis un rappel vaccinal est recommandé pour toutes les personnes de 12 ans et plus (voir Figure 14). La vaccination est ouverte également, depuis le 19 janvier 2023, aux enfants de 6 mois à 4 ans à risque de forme grave de Covid-19 et à l'entourage de personnes immunodéprimée (64).

Depuis le 3 octobre 2022, le ministère de la santé a lancé une campagne de vaccination, avec les nouveaux vaccins bivalents, ces derniers sont plus adaptés aux variants Omicron du SARS-CoV-2 chez les populations les plus fragiles et celles les côtoyant. La co-vaccination contre la grippe et la Covid-19 est également recommandée pour les personnes à risque de formes graves pour ces deux maladies. (64)

Les professionnels de santé et les étudiants n'ont plus l'obligation d'être vacciné depuis le 14 mai 2023. (65)

Si je débute la vaccination				
Mon âge	Ma situation	Pfizer-BioNTech	Moderna	Novavax
5 à 11 ans		✓ forme pédiatrique		
12 à 29 ans		✓		
30 ans et plus		✓	✓	
18 ans et plus	J'ai une contre-indication à l'ARNm ou je souhaite une alternative aux vaccins à ARN-m			✓

Pour être doublement protégé, vaccinez-vous aussi contre la grippe.

Ministère de la Santé et de la Prévention - 16/12/22

Figure 14 : Recommandations vaccinales contre le SARS-CoV-2 en France (64)

A l'heure actuelle, plusieurs vaccins sont autorisés dans l'Union Européenne et en France, il s'agit des vaccins suivants : (64)

- Le Comirnaty® du laboratoire Pfizer/BioNTech autorisé depuis le 21 décembre 2020 ;
- Le Spikevax® du laboratoire Moderna, autorisé depuis le 6 janvier 2021 ;
- Le Vaxzevria® du laboratoire AstraZeneca autorisé depuis le 29 janvier 2021 ;
- Le Jcovden®, ancien COVID-19 Vaccine Janssen® du laboratoire Janssen-Cilag international depuis le 11 mars 2021 ;
- Le COVID-19 vaccine Nuvaxovid® du laboratoire Novavax autorisé depuis le 20 décembre 2021 ;
- Le COVID-19 vaccine Valneva® du laboratoire Valneva autorisé depuis le 27 juin 2022 ;
- Le Comirnaty® Original/Omicron BA.1 du laboratoire Pfizer autorisé depuis le 6 septembre 2022 ;
- Le Spikevax® Original/Omicron BA.1 du laboratoire Moderna, autorisé depuis le 6 septembre 2022 ;
- Le Comirnaty® Original/Omicron BA.4-5 du laboratoire Pfizer autorisé depuis le 12 septembre 2022 ;

- Le VidPrevtyn Beta[®] du laboratoire Sanofi pasteur associé à GSK depuis le 9 novembre 2022.

L'European Medicines Agency (EMA) a donné son autorisation pour le vaccin Comirnaty[®] en dose de rappel chez les enfants de 5 à 11 ans et le vaccin Nuvaxovid[®] en dose de rappel chez les adultes. Elle a recommandé également depuis le 19 octobre 2022, d'étendre l'utilisation de Comirnaty[®] chez les enfants de 6 mois à 4 ans et Spikevax[®] chez les enfants de 6 mois à 5 ans. Elle recommande également depuis le 11 novembre 2022 l'utilisation du vaccin Nuvaxovid[®] chez les adolescents de 12 à 17 ans. (64)

Ils existent également d'autres vaccins produits mais non autorisés en France que nous ne développerons pas ici, dont la liste est la suivante : (66)

- AdCOVID[®] du laboratoire Altimmune Inc. ;
- Convidecia[®] du laboratoire CanSino Biological Inc-Beijing Institute of Biotechnology ;
- Corbevax[®] du laboratoire Biological E Ltd ;
- Coronavac sinovas Covid-19[®] du laboratoire Sinovac Research and Development ;
- Covaxin Bharat Biotech Covid-19 vaccine[®] du laboratoire Bharat Biotech ;
- Covilo sinopharm Covid-19 vaccine[®] du laboratoire Beijing Institute of Biological Products-Sinopharm-China National Biotec Group Co ;
- Covishield[®] du laboratoire Serum Institute of India Ltd ;
- Covovax Serum Institute of India[®] du laboratoire Serum Institute of India Ltd ;
- Covivac Chumakov Covid-19 vaccine[®] du laboratoire Chumakov ;
- Fiocruz Covid-19 Vaccine[®] du laboratoire Fiocruz ;
- Gemcovac-19[®] du laboratoire Gennova Biopharmaceuticals Limited ;
- KConvac Minhai Covid-19 vaccine[®] du laboratoire Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. ;
- Medicago VLP-Covid[®] du laboratoire Medicago Inc. ;
- Noora vaccine[®] du laboratoire Bagheiat-allah University of Medical Sciences ;
- R-Covi[®] du laboratoire R-PHARMA ;
- Sinopharm-Wuhan Covid-19 Vaccine[®] du laboratoire Wuhan Institute of Biological Products-Sinopharm-China National Biotec Group Co ;

- Soberana 01 – FINLAY-FR-1 Covid-19 Vaccine® du laboratoire Instituto Finlay de Vacunas ;
- Soberana 02 – FINLAY-FR-2 Covid-19 Vaccine® ou Pastocovac® du laboratoire Instituto Finlay de Vacunas ;
- Spoutnik V® du laboratoire Gamaleya Research Institute-Health Ministry ;
- Sputnik-light® du laboratoire Gamaleya Research Institute Health Ministry of the Russian Federation ;
- ZyCoV-D® du laboratoire Cadila Healthcare Limited.

Un peu moins de 100 autres vaccins sont en cours d'essais cliniques dans le monde à l'heure actuelle. (66)

1 – Les vaccins à ARN messenger

En France, plusieurs vaccins à ARN messenger contre la Covid-19 ont été autorisés, il s'agit des différents vaccins Pfizer/BioNtech : Comirnaty®, Comirnaty Original/Omicron BA.1®, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® et des vaccins Moderna : Spikevax® et Spikevax Original/Omicron BA.1®.

A – Formes et présentations

Il s'agit de formes parentérales.

Le vaccin Comirnaty® existe aujourd'hui sous 3 dosages : 3µg/dose pour les enfants de 6 mois à 4 ans, 10µg/dose pour la forme pédiatrique (5-11 ans) et 30µg/dose à partir de 12 ans. Ils se présentent sous la forme d'une dispersion pour solution injectable (stérile). Ils sont congelés, de couleur blanche à blanc cassé.

Ils sont munis d'un couvercle de couleur différente selon le dosage, bordeaux pour ceux destinés aux enfants de 6 mois à 4 ans, orange pour la forme pédiatrique et violet pour la forme adulte. Chaque flacon contient 10 doses (forme pédiatrique) et 6 doses (forme adulte). (67) (68) (69)

Le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1® est muni d'un couvercle gris pour le différencier des autres spécialités Comirnaty®. Chaque flacon contient 6 doses. (70)

Pour Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®], il existe sous 2 dosages : 5/5µg/dose pour la forme pédiatrique de 5 à 11 ans et 15/15µg/dose pour la forme adulte de plus de 12 ans. Il est muni d'un couvercle gris pour le différencier des autres spécialités Comirnaty[®]. Chaque flacon contient 6 doses pour la forme adulte. Pour la forme pédiatrique il présente un couvercle orange, chaque flacon contient 10 doses. (71) (72)

Les 2 vaccins Spikevax[®] et Spikevax Original/Omicron BA.1[®] se présentent sous la forme d'une suspension injectable de couleur blanche à blanc cassé. Chaque flacon contient 1, 5 ou 10 doses selon le conditionnement. (73) (74)

B – Principes-actifs

Comirnaty[®] est dans un flacon multidose à diluer avant utilisation. Le principe actif est le tozinaméran, un ARN messenger simple brin à coiffe en 5'. Il est produit grâce à une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. (68) (67) (69)

Pour Comirnaty Original/Omicron BA.1[®] Les principes actifs sont le tozinaméran et le riltozinaméran, deux ARN messenger simple brin à coiffe en 5'. Riltozinaméran, est produit grâce à une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 Omicron BA.1. (70)

Pour Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®], les principes actifs sont le tozinaméran et le famtozinaméran, deux ARN messenger simple brin à coiffe en 5'. Famtozinaméran est produit grâce à une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 Omicron BA.4-5. (71) (72)

Spikevax[®] est dans un flacon multidose. Le principe actif est l'élasoméran, un ARN messenger simple brin à coiffe en 5'. Il est produit grâce à une transcription in vitro sans cellule, à partir des matrices d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. (73)

Pour Spikevax Original/Omicron BA.1[®] les principes actifs sont l'élasoméran et l'imélasoméran, deux ARN messenger simple brin à coiffe en 5'. L'imélasoméran, est produit grâce à une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 Omicron BA.1. (74)

C – Indications

Comirnaty® est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 de 6 mois à 4 ans pour la Comirnaty® 3µg/dose, 5 à 11 ans pour la forme pédiatrique et à partir de 12 ans pour la forme adulte. (67) (68) (69)

Comirnaty Original/Omicron BA.1® et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® forme adulte sont indiqués pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la Covid-19. (70)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® forme pédiatrique, est indiqué chez les enfants de 5 à 11 ans ayant déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la Covid-19. (71) (72)

Spikevax® est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les sujets âgés de 6 ans et plus. (73)

Spikevax Original/Omicron BA.1® est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les sujets âgés de 12 ans et plus ayant reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la Covid-19. (74)

D – Mises en garde et précautions d'emploi

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés, il est donc nécessaire de surveiller le sujet vacciné pendant au moins 15 minutes après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié. En cas de réaction anaphylactique, le vaccin ne pourra être administrée de nouveau.

Le risque de myocardite et péricardite augmente après la vaccination, ces pathologies se sont développées dans les jours qui ont suivis la vaccination, le plus souvent dans les 14 jours, après la seconde vaccination chez des hommes jeunes. Une information claire doit être délivré aux vaccinés sur ce risque et la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes.

Des réactions liées à l'anxiété ont été rapportées, elles sont transitoires et disparaissent spontanément. Il s'agit le plus souvent de syncope, hyperventilation, vertiges, palpitations, modification de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle etc. qui surviennent lors de l'acte vaccinal.

La vaccination doit être reportée chez les personnes qui présentent une infection aiguë.

S'agissant d'une injection intramusculaire, il doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou autre trouble de la coagulation.

L'efficacité du vaccin peut être diminuée chez les personnes immunodéprimés. La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est en cours d'évaluation pour le moment.

Le vaccin peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. (67) (68) (69) (73) (70) (71) (72) (74)

E – Sécurité préclinique

Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale ainsi que des fonctions de reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. (67) (68) (69) (73) (70) (71) (72) (74)

F – Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence dans les tableaux ci-dessous : (67) (68) (69) (73) (70) (71) (72) (74)

Tableau 3 : Effets indésirables du vaccin Comirnaty®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Rares	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur ou gonflement au site d'injection - Céphalées - Myalgies - Arthralgies - Fatigue - Fièvre - Frissons - Diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées - Vomissements - Rougeur au point d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Ganglions enflés à proximité du site d'injection - Insomnie - Douleur des extrémités - Malaise - Prurit au point d'injection - Saignements menstruels importants 	<ul style="list-style-type: none"> - Paralysie réversible d'un côté du visage 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction allergique immédiatement après l'injection - Myocardite - Péricardite

Tableau 4 : Effets indésirables des vaccins Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Douleur / gonflement au site d'injection - Fatigue - Fièvre - Frissons - Diarrhées - Arthralgies - Myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées - Vomissements - Rougeur au point d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie - Insomnie - Réaction d'hypersensibilité - Léthargie - Diminution de l'appétit - Hyperhidrose - Sueurs nocturnes - Douleurs des extrémités - Malaise - Prurit au point d'injection - Saignements menstruels importants 	<ul style="list-style-type: none"> - Paralysie faciale périphérique aiguë - Myocardite - Péricardite - Anaphylaxie - Paresthésie - Hypoesthésie - Érythème polymorphe - Gonflement étendu du membre vacciné - Gonflement du visage

Tableau 5 : Effets indésirables du vaccin Spikevax®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Rares	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur / gonflement au site d'injection - Fatigue - Céphalées - Myalgies, arthralgies - Frissons - Nausées - Vomissements - Ganglions enflés à proximité du site d'injection - Fièvre 	<ul style="list-style-type: none"> - Éruption cutanée - Rougeur au point d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Démangeaisons au point d'injection - Saignements menstruels importants 	<ul style="list-style-type: none"> - Paralysie réversible d'un côté du visage 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction allergique immédiatement après l'injection - Myocardite - Péricardite

Tableau 6 : Effets indésirables du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.1®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Rares	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie - Douleur au site d'injection - Fatigue - Céphalées - Myalgies, arthralgies - Frissons - Nausées - Vomissements - Ganglions enflés à proximité du site d'injection - Fièvre 	<ul style="list-style-type: none"> - Éruption cutanée - Urticaire, éruption au point d'injection - Diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> - Vertiges - Douleur abdominale - Saignements menstruels importants 	<ul style="list-style-type: none"> - Paralysie réversible d'un côté du visage - Hypoesthésie - Paresthésie 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie - Hypersensibilité - Myocardite - Péricardite - Érythème polymorphe - Gonflement du visage

G – Mécanisme d'action

Les vaccin Pfizer/BioNTech et Moderna utilisent la technologie de l'ARN messager. Ils vont consister à injecter un ARN messager codant pour la protéine Spike. L'ARN messager est entouré de lipides afin de le protéger d'une dégradation trop rapide et lui permettre également de pénétrer dans les cellules (au niveau du site d'injection).

Lorsque l'ARN messager a pénétré dans les cellules, il se lie aux ribosomes dans le cytoplasme. Ces ribosomes, ont pour fonction de traduire l'ARN messager pour le transformer en protéine. Ils vont alors produire la protéine Spike du SARS-CoV-2. Cette protéine S est présentée en surface de la cellule, en tant qu'antigène elle va stimuler le système immunitaire. Les lymphocytes B vont la reconnaître comme étrangère et produire des anticorps spécifiques de cette protéine Spike, pour la neutraliser et les cellules immunitaires vont produire des lymphocytes T pour détruire les cellules infectées par le virus SARS-CoV-2 (voir Figure 15). (75) (76) (70) (71) (72) (74)

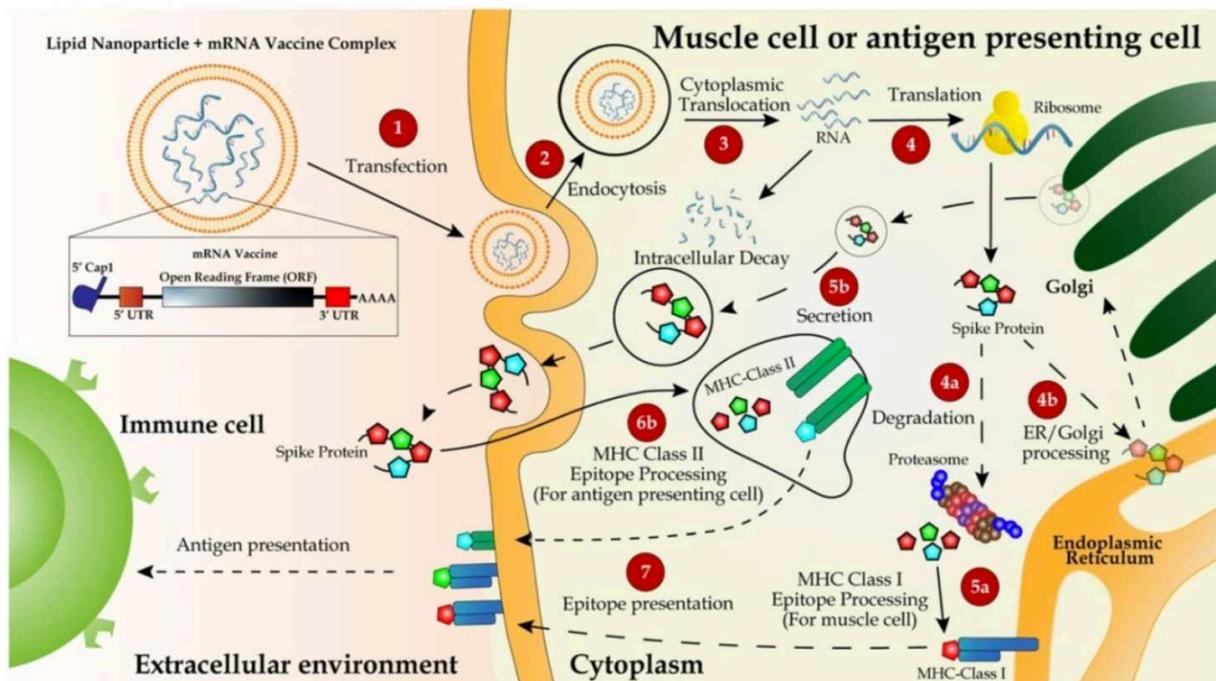


Figure 15 : Mécanisme d'action du vaccin à ARN messager contre la Covid-19 (75)

2 – Les vaccins à vecteur viral

En France, deux vaccins utilisant la technologie du vecteur viral ont été autorisés, il s'agit du vaccin Vaxzevria® du laboratoire AstraZeneca et JCOVDEN - COVID-19 Vaccine Janssen® du laboratoire Janssen.

A – Formes et présentations

Ces deux vaccins sont des formes parentérales.

Vaxzevria® se présente sous la forme d'une suspension injectable incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque de couleur blanche à blanc cassé. Chaque flacon contient 10 doses. (77)

JCOVDEN - COVID-19 Vaccine Janssen® se présente sous la forme d'une suspension injectable incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente. Chaque flacon contient 5 doses. (78)

B – Principes actifs

Les deux vaccins sont contenus dans un flacon multidose. Ils contiennent des OGM (organisme génétiquement modifié).

Vaxzevria® contient un adénovirus de chimpanzé codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S), produit sur des cellules rénales embryonnaires humaines. (77)

JCOVDEN - COVID-19 Vaccine Janssen® contient un adénovirus type 26 codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 (Ad26.COVS-2). (78)

C – Indications

Ils sont indiqués pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les sujets âgés de 18 ans et plus. (77) (78)

D – Mises en garde et précautions d'emploi

Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés, il est donc nécessaire de surveiller le sujet vacciné pendant au moins 15 minutes après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié. En cas de réaction anaphylactique, le vaccin ne pourra être administré de nouveau.

Des réactions liées à l'anxiété ont été rapportées. Il s'agit le plus souvent de syncope, hyperventilation, de réaction liée au stress qui surviennent lors de l'acte vaccinal.

La vaccination doit être reportée chez les personnes qui présentent une infection aiguë.

Dans de très rares cas un syndrome de thromboses associé à une thrombocytopénie a été observé. Il s'agit de cas graves de thromboses veineuses dans des localisations inhabituelles. Ces cas surviennent dans les 3 premières semaines suivants la vaccination chez des sujets de moins de 60 ans, dont certains ont été fatal.

De très rares cas de thromboses veineuses et des sinus cérébrovasculaires ont également été rapportés, dont certains cas ont également été fatal, ainsi que des thrombocytopénies y compris immunitaires dans les 4 semaines qui suivent la vaccination chez Vaxzevria®.

Les personnes vaccinées doivent être informées des risques et des précautions à prendre en cas d'apparition de symptômes de troubles de la coagulation.

S'agissant d'une injection intramusculaire, il doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou autre trouble de la coagulation.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont très rarement été rapportés, dans les premiers jours qui suivent la vaccination avec une issue pour certains fatale.

De très rares cas de Syndrome de Guillain- Barré et de myélite transverse ont été observés après la vaccination.

L'efficacité du vaccin peut être diminué chez les personnes immunodéprimés.

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est en cours d'évaluation pour le moment.

Le vaccin peut être utilisé pendant la grossesse à condition que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. A l'heure actuelle nous ne savons pas si le vaccin est excrété dans le lait maternel.

De très rares cas de thromboembolie veineuse ont également été rapportés, ainsi que des thrombocytopenies immunitaires dans les 4 semaines qui suivent la vaccination, dont certains ont également été fatal chez JCOVDEN - COVID-19 Vaccine Janssen®. (77) (78)

E – Sécurité préclinique

Pour Vaxzevria®, l'étude de toxicité à doses répétées chez la souris a montré une bonne tolérance de l'administration intramusculaire. Il a été observé une inflammation mixte et/ou à cellules mononucléaires dans les tissus sous-cutanés et les muscles squelettiques des sites d'administration et du nerf sciatique adjacent. Une guérison complète de l'inflammation est obtenue à la fin de la période de récupération.

Il n'est pas attendu que les composants du vaccin présentent un potentiel génotoxique ou cancérigène. Le vaccin n'a pas induit de toxicité pour la mère ou le développement lors des études de toxicité de la reproduction. (77)

Pour JCOVDEN - COVID-19 Vaccine Janssen®, les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale ainsi que des fonctions de reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. (78)

F – Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence dans les tableaux ci-dessous : (77) (78)

Tableau 7 : Effets indésirables du vaccin Vaxzevria®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur, chaleur, démangeaisons, bleus au site d'injection - Céphalées - Nausées - Myalgies, arthralgies - Fatigue - Frissons - Malaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Gonflement ou rougeur au point d'injection - Fièvre - Vomissements - Diarrhées - Baisse des plaquettes sanguines 	<ul style="list-style-type: none"> - Étourdissements - Somnolence - Ganglions enflés à proximité du site d'injection - Diminution de l'appétit - Transpiration excessive - Démangeaisons - Éruption cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> - Formes rares de thrombose veineuse

Tableau 8 : Effets indésirables du vaccin COVID-19 Vaccine Janssen®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Rares	Exceptionnelles
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur au site d'injection - Céphalées - Nausées - Myalgies - Fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> - Gonflement au point d'injection - Toux - Arthralgie - Fièvre - Frissons 	<ul style="list-style-type: none"> - Tremblements - Mal de gorge - Éternuements - Transpiration excessive - Éruption cutanée - Faiblesse musculaire - Douleurs des extrémités - Mal de dos - Malaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Urticaire - Réaction allergique 	<ul style="list-style-type: none"> - Formes rares de thrombose veineuse

G – Mécanisme d'action

Il s'agit de vaccins à vecteur viral non répliquatif, ils contiennent un adénovirus non virulent qui a été modifié pour contenir le gène permettant de fabriquer la protéine Spike. L'adénovirus va introduire le gène dans la cellule, dans le cytoplasme puis le noyau, cet ADN

va ensuite être libéré sous forme d'ARN messager dans le cytoplasme et reconnu par les ribosomes pour produire la protéine Spike.

Une fois à la surface de la cellule, cet antigène (protéine Spike) va stimuler le système immunitaire pour qu'il se défende. Les lymphocytes B vont donc produire des anticorps spécifiques de cette protéine Spike, et les lymphocytes T seront capables de reconnaître le vrai virus SARS-CoV-2 (voir Figure 16). (79)

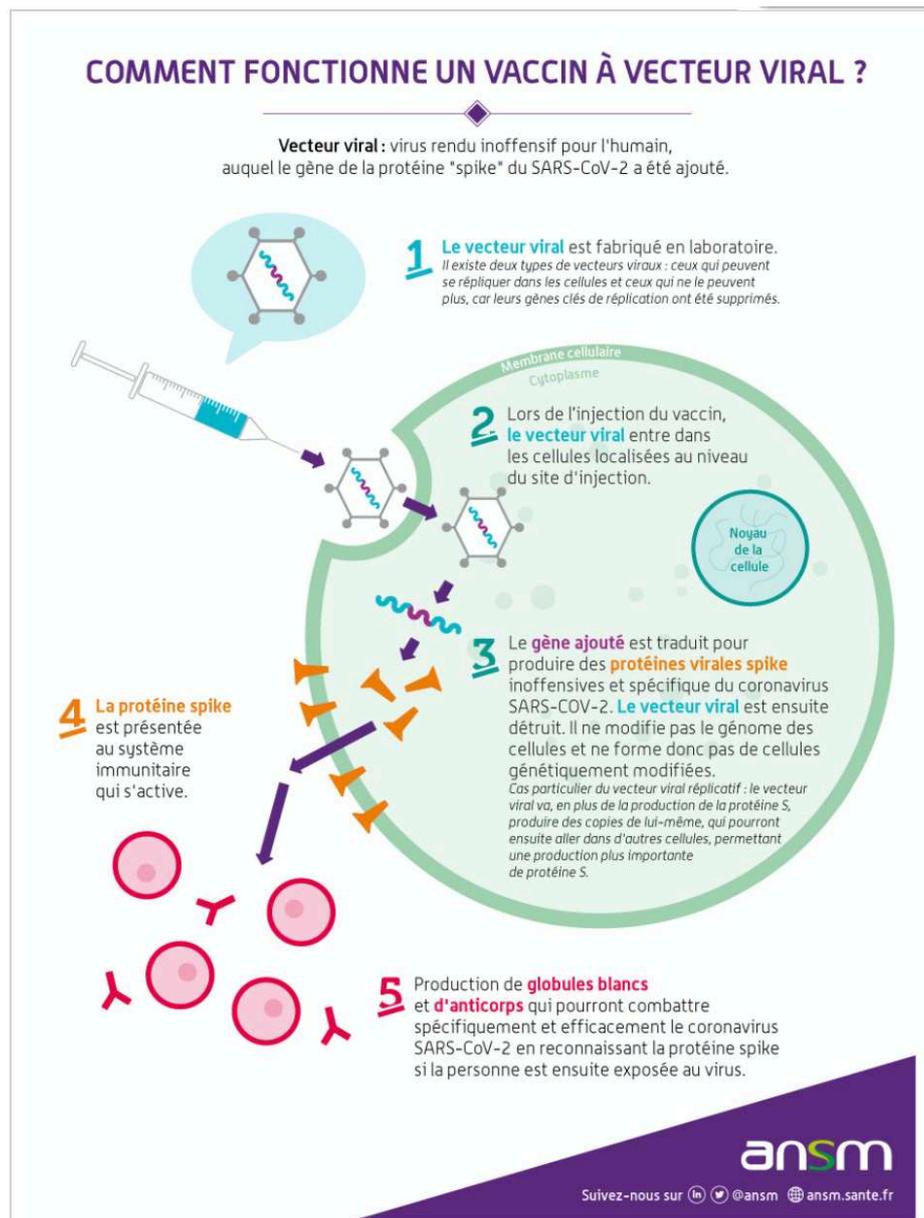


Figure 16 : Mécanisme d'action du vaccin à adénovirus contre la Covid-19 (80)

3 – Vaccins recombinants ou sous-unitaires

Les laboratoires Novavax et Sanofi-Pasteur associé à GSK ont développé et mis sur le marché le vaccin recombinant Nuvaxovid® pour Novavax et VidPrevtyn Beta® pour Sanofi-Pasteur/GSK.

A – Formes et présentations

Nuvaxovid® est une forme parentérale. Il se présente sous la forme d'une dispersion injectable de couleur jaune, limpide à légèrement opalescente. Chaque flacon contient 10 doses. (81)

VidPrevtyn Beta® est une solution et émulsion pour émulsion injectable. La solution d'antigène se présente sous la forme d'un liquide clair et incolore, et l'émulsion est un liquide laiteux homogène, blanchâtre à jaunâtre, cette dernière contient l'adjuvant. Une boîte contient 10 flacons multidoses d'antigène et 10 flacons multidoses d'adjuvant. Après reconstitution le vaccin contient 10 doses de 0,5ml, il doit être utilisé dans les 6 heures, s'il est conservé entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière. (82) (83)

B – Principes actifs

Les vaccins sont dans un flacon multidose. Ils contiennent la protéine Spike du SARS-CoV-2 produite par une technologie d'ADN recombinant utilisant un système d'expression du baculovirus dans une lignée cellulaire d'insecte et un adjuvant : Matrix-M pour Nuvaxovid® et AS03 pour VidPrevtyn Beta® (81) (83)

C – Indications

Nuvaxovid® est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les sujets âgés de 18 ans et plus. (81)

VidPrevtyn Beta® est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19. (82) (83)

D – Mises en garde et précautions d'emploi

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés, il est donc nécessaire de surveiller le sujet vacciné pendant au moins 15 minutes après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié. En cas de réaction anaphylactique, le vaccin ne pourra être administrée de nouveau.

Des réactions liées à l'anxiété ont été rapportées. Il s'agit le plus souvent de syncope, hyperventilation, de réaction liée au stress qui surviennent lors de l'acte vaccinal.

La vaccination doit être reportée chez les personnes qui présentent une infection aiguë.

S'agissant d'une injection intramusculaire, il doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou autre trouble de la coagulation.

L'efficacité du vaccin peut être diminué chez les personnes immunodéprimés.

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est en cours d'évaluation pour le moment. Il est également possible que toutes les personnes vaccinées par ce vaccin ne soient pas toutes protégées.

Le vaccin peut être utilisé pendant la grossesse à condition que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. A l'heure actuelle nous ne savons pas si le vaccin est excrété dans le lait maternel. (81) (82) (83)

E – Sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale ainsi que des fonctions de reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. (81) (82) (83)

F – Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence dans les tableaux suivants : (81) (82) (83)

Tableau 9 : Effets indésirables du vaccin Nuvaxovid®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Nausées ou vomissements - Myalgies, arthralgies - Sensibilité au site d'injection - Douleur au site d'injection - Fatigue - Malaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Rougeur au site d'injection - Gonflement au point d'injection - Fièvre - Frissons - Douleurs des extrémités 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie - Hypertension - Éruption cutanée - Érythème - Prurit - Urticaire - Prurit au site d'injection

Tableau 10 : Effets indésirables du vaccin VidPrevtyn Beta®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Malaise - Frissons - Douleur au point d'injection - Myalgie, arthralgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Érythème au point d'injection - Gonflement au point d'injection - Fièvre - Fatigue - Nausées - Diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie - Prurit / ecchymose / chaleur au point d'injection

G – Mécanisme d'action

Ces vaccins utilisent un procédé plus classique et plus répandu, il est de type « recombinant » ou « sous-unitaire ».

Il contient la protéine Spike recombinante du SARS-CoV-2 originel pour Nuvaxovid® et du variant bêta du SARS-CoV-2 (souche B.1.351) pour VidPrevtyn Beta®, dans sa conformation de préfusion, elle est déléetée de ses domaines transmembranaires et intracellulaires. L'adjuvant va faciliter l'activation des cellules du système immunitaire inné afin d'augmenter la réponse immunitaire spécifique des lymphocytes B et T à la protéine S. Une fois injecté dans l'organisme cette protéine Spike va déclencher la production d'anticorps par l'intermédiaire des lymphocytes B, ainsi que les lymphocytes T. (79) (84) (83)

4 – Vaccin inactivé

Le laboratoire Valneva® a développé et mis sur le marché un vaccin inactivé contre la Covid-19, il s'agit du COVID-19 Vaccine Valneva®.

A – Formes et présentations

Il s'agit d'une forme parentérale à conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C). Il se présente sous la forme d'une dispersion pour solution injectable (stérile). Il s'agit d'une suspension de couleur blanche à blanc cassé. Chaque flacon contient 10 doses. (85)

B – Principe actif

Le médicament est dans un flacon multidose en suspension. Une dose de vaccin contient 33 unités d'antigène de virus de SARS-CoV-2 inactivé. Les virus sont produits sur cellules Vero (cellules de singe vert africain) et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium et adjuvé par 1 mg de cytosine phospho-guanine au total. (85)

C – Indications

Il est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 de 18 à 50 ans. (85)

D – Mises en garde et précautions d'emploi

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés, il est donc nécessaire de surveiller le sujet vacciné pendant au moins 15 minutes après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié. En cas de réaction anaphylactique, le vaccin ne pourra être administrée de nouveau.

Des réactions liées à l'anxiété ont été rapportées, elles sont transitoires et disparaissent spontanément. Il s'agit le plus souvent de syncope, hyperventilation, vertiges, palpitations, modification de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle etc. qui surviennent lors de l'acte vaccinal.

La vaccination doit être reportée chez les personnes qui présentent une infection aiguë.

S'agissant d'une injection intramusculaire, il doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou autre trouble de la coagulation.

L'efficacité du vaccin peut être diminuée chez les personnes immunodéprimées.

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est en cours d'évaluation pour le moment.

Le vaccin peut être utilisé pendant la grossesse à condition que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. A l'heure actuelle nous ne savons pas si le vaccin est excrété dans le lait maternel. (85)

E – Sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale ainsi que des fonctions de reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. (85)

F – Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence dans le tableau suivants : (85)

Tableau 11 : Effets indésirables du COVID-19 Vaccine Valneva®

Fréquence	Très fréquents (>10% des cas)	Fréquents (1 à 10% des cas)	Peu fréquents (<1% des cas)	Rares
Type d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Douleur / sensibilité au point d'injection - Fatigue - Nausées - Vomissements - Myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur oropharyngée - Prurit / induration / gonflement au point d'injection - Érythème - Fièvre 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie - Vertiges - Paresthésie - Dysgueusie - Syncope - Hypoesthésie - Migraine - Diarrhées - Douleurs abdominales - Hyperhidrose - Éruption cutanée - Douleur aux extrémités - Spasmes musculaires - Arthralgies - Augmentation de la vitesse de sédimentation 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytopénie - Photophobie - Thrombophlébite - Urticaire

G – Mécanisme d'action

Ce vaccin est un vaccin inactivé avec adjuvant. Il contient le virus entier purifié, inactivé du SARS-CoV-2 avec adjuvant. Il est cultivé sur cellules Vero.

Le procédé de fabrication du virus le rend incapable de se répliquer mais produit des protéines Spike intactes à la surface du virus. L'ajout d'adjuvant permet d'augmenter la réponse immunitaire.

Après injection, le vaccin va induire des anticorps neutralisants du virus SARS-CoV-2 ainsi que des réponses immunitaires cellulaires à l'encontre de la protéine Spike mais également d'autres protéines de surface du virus. (86)

III – Bénéfices de la vaccination contre la Covid-19 lors de la grossesse

Depuis de nombreuses années, la vaccination au cours de la grossesse est reconnue pour avoir des effets bénéfiques, elle permet de réduire la mortalité et la morbidité chez la femme enceinte mais également de conférer une immunité passive chez l'enfant à naître. (59) En France il est actuellement recommandé de vacciner les femmes enceintes contre la grippe, la coqueluche et la Covid-19. (87)

La vaccination de la femme enceinte contre la Covid-19 est possible quel que soit le terme de la grossesse (selon le schéma vaccinal prévu). Seuls les vaccins à ARNm sont aujourd'hui recommandés chez les femmes enceintes, nous aborderons donc seulement les bénéfices observés pour ces vaccins. En effet, les études n'ont pas démontré de conséquence sur le développement de la grossesse, de l'embryon ou du fœtus après vaccination par un vaccin à ARN. De plus les données sur l'homme n'ont pas montré de risque pour la femme et le futur enfant. Les autres vaccins, malgré l'absence d'effet négatif sur le développement du fœtus chez l'animal, ne sont pas recommandés en raison du nombre limitées de données cliniques chez la femme enceinte. (88)

1 – Bénéfices chez le fœtus / nouveau-né

Plusieurs études récentes ont pu mettre en évidence la transmission d'anticorps neutralisants au nouveau-né par l'intermédiaire du placenta. De plus, cette immunisation passive est plus importante si la vaccination de la mère a lieu à la fin du second trimestre ou au début du troisième trimestre. (89) (90)

Cette immunisation passive serait également plus importante chez les enfants de mères vaccinées pendant la grossesse comparativement à celle ayant été infectées par le SARS-CoV-2 durant leur grossesse, avec des anticorps persistants aux 6 mois de l'enfant. (91)

Le lait maternel contiendrait également des anticorps neutralisants post vaccination (voir Figure 17). (92)

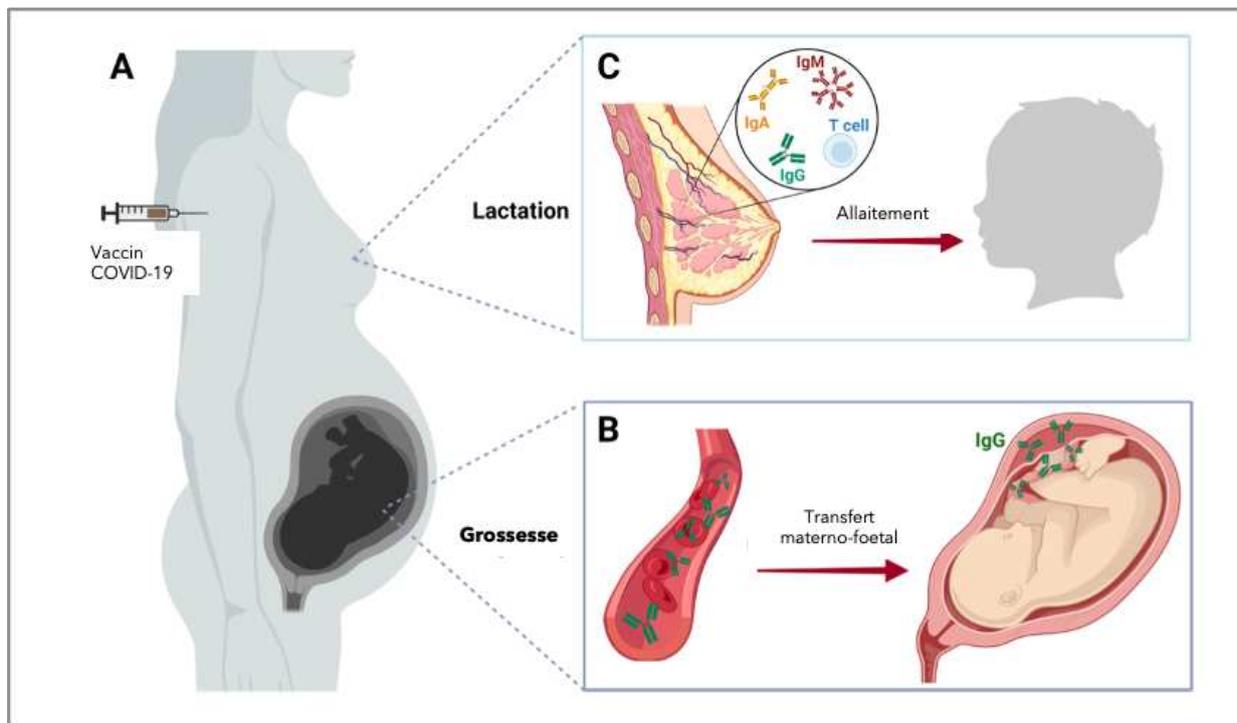


Figure 17 : Transmission materno-foetale des anticorps anti-SARS-CoV-2 post vaccination (93)

* A : Deux voies de protection materno-fœtal contre le SARS-CoV-2 après une vaccination contre la Covid-19

** B : Après avoir reçu le vaccin, la femme enceinte va développer des anticorps contre le virus (IgG). Les femmes enceintes vont transmettre ces IgG au fœtus. Ce processus se produit passivement par l'intermédiaire du placenta, ce phénomène est confirmé par la présence de ces anticorps dans le sang de cordon ou dans le sérum des nouveau-nés après la naissance.

*** C : Immunisation passive du nouveau-né lors de l'allaitement, démontré par la présence d'IgA, IgM, IgG spécifique du SARS-CoV-2 et de cellules T dans le lait maternel.

Ces observations renforcent l'importance de la vaccination chez la femme enceinte et allaitante pour protéger elle-même et leur enfant contre les manifestations sévères de la Covid-19.

2 – Bénéfices chez la mère

Les premières données obtenues ont pu mettre en évidence que la réponse vaccinale chez la femme enceinte, comparativement à la population générale vaccinée, avait une efficacité contre l'infection symptomatique similaire après la deuxième dose de vaccin, suggérant une bonne protection de la mère contre l'infection au SARS-CoV-2. (94)

De plus, une autre étude de cohorte chez des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées a pu mettre en évidence un effet bénéfique de la vaccination sur la probabilité d'infection au SARS-CoV-2 (voir Figure 18), en effet les femmes enceintes vaccinées seraient mieux protégées contre le SARS-CoV-2 que les femmes enceintes non vaccinées.

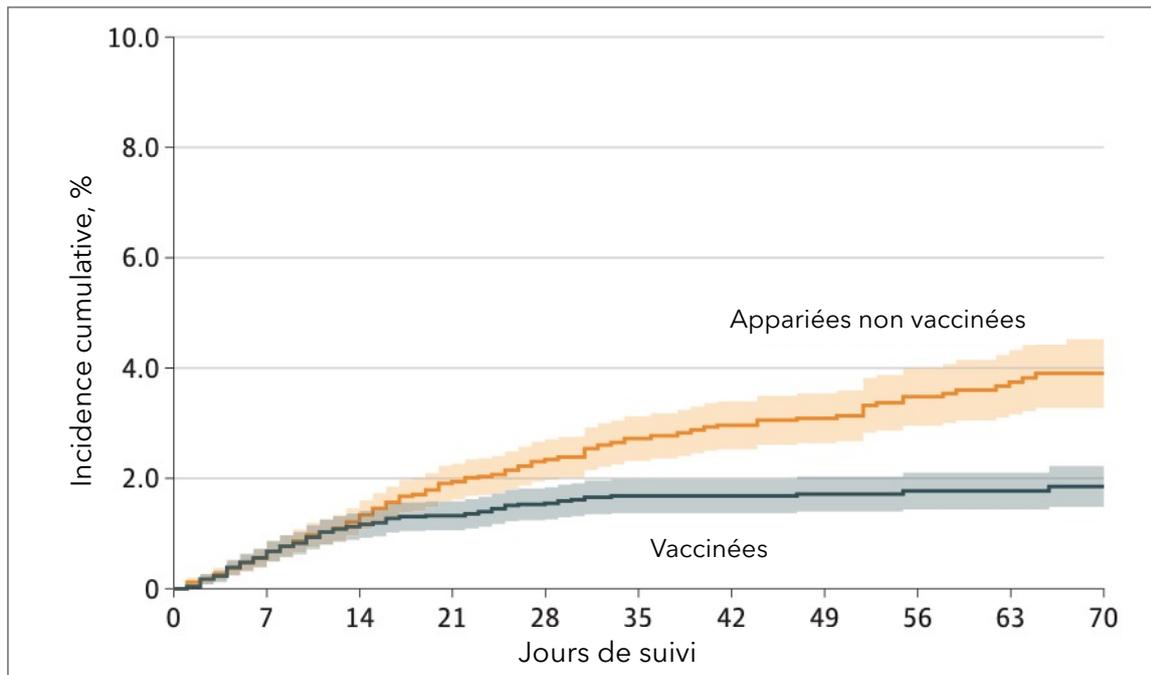


Figure 18 : Incidence cumulative de l'infection au SARS-CoV-2 chez des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées appariées (95)

Cette même étude a pu mettre en évidence une réduction du pourcentage d'hospitalisation chez les femmes enceintes vaccinées (0,2%) comparativement aux femmes enceintes non vaccinées (0,3%). (95)

Une autre étude a également démontré une baisse du pourcentage d'hospitalisation chez les femmes enceintes vaccinées (0,1%) comparativement à celles non vaccinées (0,3%) (Voir Figure 19). (94)

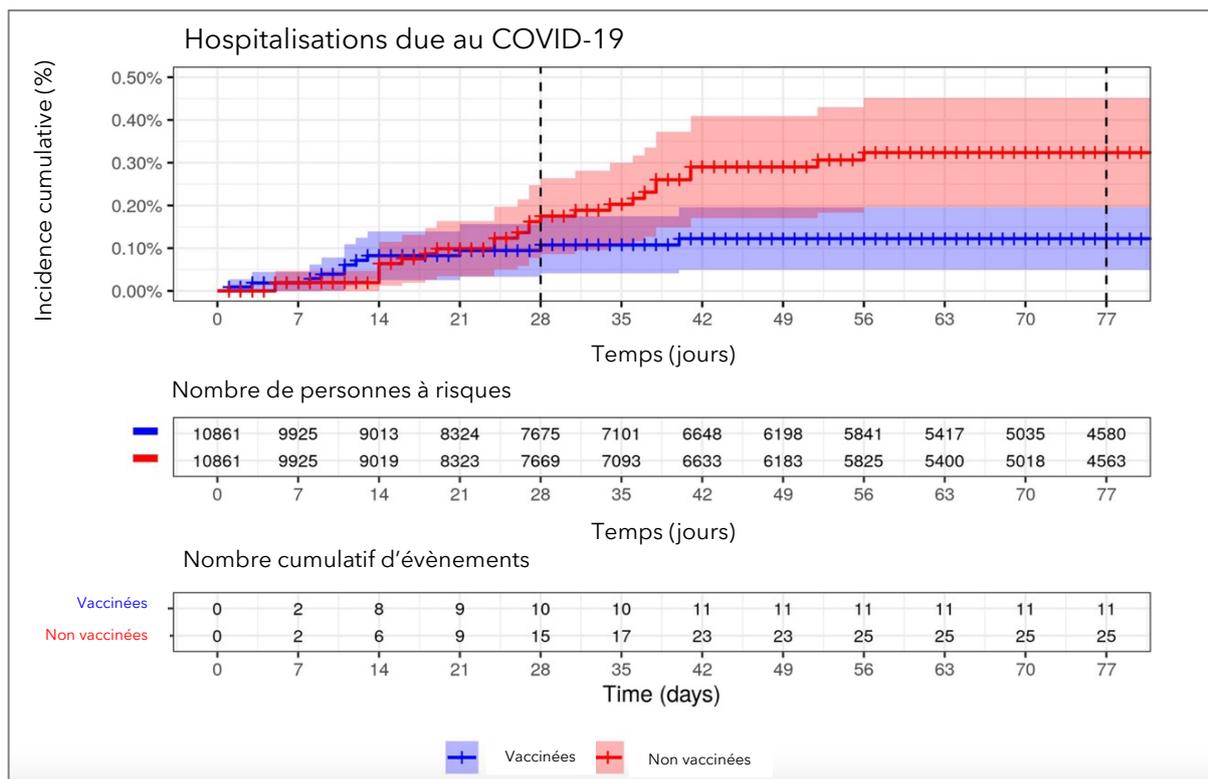


Figure 19 : Incidence cumulative des hospitalisations en raison de la Covid-19 chez des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées appariées (94)

Une étude de cohorte plus récente a également mis en évidence des résultats similaires, en effet elle montre une probabilité plus faible d'apparition de Covid-19 sévères et de Covid-19 de manière générale chez les femmes enceintes vaccinées lors de la 4^{ème} vague de SARS-CoV-2 comparativement aux femmes enceintes non vaccinées (prédominance du variant Delta), et donc une probabilité moindre des complications engendrées pendant la grossesse par ce virus sur cette population à risque de formes graves. (96)

IV – Risques de la vaccination contre la Covid-19 lors de la grossesse

Les conséquences négatives que peuvent conférer l'infection à la Covid-19 chez la femme enceinte nécessite de protéger cette population vis-à-vis de ce virus mais également de vérifier l'innocuité de cette vaccination chez la femme enceinte. En effet, les essais cliniques conduits au tout début de la pandémie excluaient les femmes enceintes. Peu de données furent donc obtenues sur ces patientes au début de la pandémie, seules celles des femmes enceintes incluses par inadvertance lors des essais cliniques ont pu être analysées, mais elles étaient peu nombreuses. (97)

En l'absence de données de sécurité au début de la pandémie, les professionnels de santé étaient réticents à conseiller la vaccination auprès de leurs patientes enceintes, ces dernières se faisaient donc peu vacciner, seulement 29% des futures mères acceptaient de se faire vacciner dans les études conduites début 2021 contre 77% dans celles réalisées fin 2021. (98)

Cependant, les données obtenues d'études cliniques comparant les femmes enceintes vaccinées et non vaccinées contre la Covid-19 sont rassurantes, nous les détaillerons dans les paragraphes suivants. (98) De plus, les données de reprotoxicité ne montrent pas d'effet sur la fertilité et le déroulement de la grossesse pour les vaccins à ARNm, elles ne montrent également aucun effet tératogène, foetotoxique et sur le développement post-natal. (99)

Seuls les vaccins à ARNm sont aujourd'hui utilisés chez les femmes enceintes, les risques observés ne concerneront que ces types de vaccins.

1 – Risques sur le déroulement de la grossesse

Plusieurs études ont évalué le risque de fausses couches spontanées ou de mort *in utero* chez les femmes enceintes exposées aux vaccins à ARNm, les données obtenues sur des effectifs importants sont rassurantes, car elles ne montrent pas d'augmentation du risque de fausse couche ou de mort fœtale. (59)

Concernant les naissances prématurées, le dernier rapport de pharmacovigilance a mis en évidence que les femmes vaccinées lors du deuxième trimestre présentaient un risque plus important d'accouchement prématurée que les femmes non vaccinées, 8,1% contre 6,2%. Ces naissances prématurées ont cependant eu lieu, en majorité, lors de la période de prématurité tardive ce qui peut suggérer l'existence de facteurs de confusion. (100)

En effet les données obtenues dans d'autres études n'ont pas montré d'éléments inquiétants sur le déroulement de la grossesse après vaccination par les vaccins à ARNm, l'incidence des mortinaissances et des naissances prématurées était même plus faible que dans la population de femmes enceintes non vaccinées. (101)

Deux études cas-témoins en Norvège et aux USA ont par ailleurs étudiés la probabilité d'exposition à une vaccination dans les jours précédents la survenue d'un avortement spontanée (avant 20 semaines d'aménorrhée), et aucun lien de causalité n'a été mis en évidence (102) (103). Ces conclusions ont également été confirmées dans d'autres cohortes (104) (105). Ces observations ont également été mises en évidence pour la survenue de mort foetale intra-utérine (après 20 semaines d'aménorrhée) (106) (107) de même pour la survenue de mortinaissance (après 22 semaines d'aménorrhée) où aucun lien de causalité n'a pu être démontré (108) (109) (110).

2 – Risques chez le fœtus / nouveau-né

De nombreuses études ont évalué les effets de la vaccination sur l'enfant à naître. Les données obtenues sont également très rassurantes sur l'effet de la vaccination chez le fœtus et le nouveau-né. (100) La vaccination ne semble pas avoir d'impact sur la croissance du fœtus, on ne retrouve pas plus d'enfants petits pour l'âge gestationnel, de plus la vaccination n'a significativement pas d'impact sur le poids de l'enfant à la naissance. (111) (108) (112) (106) (113) (109) (95) (110) (107)

Une autre étude n'a pas mis en évidence de différences significatives sur la survenue de complications respiratoires pour le nouveau-né entre les femmes vaccinées durant leur grossesse et celles non vaccinées. Cette même publication n'a pas mis en évidence de fièvre du *post-partum* chez le nouveau-né. (111)

L'évaluation de la survenue de critères défavorables néonataux, tel que l'admission en soins intensifs néonataux, un faible score d'Apgar (Système mis au point par l'anesthésiste américaine Virginia Apgar pour évaluer les grandes fonctions vitales du nouveau-né dès sa première minute de vie et en apprécier l'évolution 3, 5 ou 10 minutes plus tard), hospitalisation du nouveau-né, hospitalisations post-néonatales, ainsi que le décès infantile, ont été évaluées dans diverses cohortes et n'ont pas mis en évidence de différences significatives chez les femmes vaccinées lors de la grossesse comparativement aux femmes enceintes non vaccinées. (113) (109) (95) (110) (107) (114)

Ces éléments ont pu également être confirmés chez les femmes enceintes ayant reçu leur troisième dose de vaccin au cours de la grossesse comparativement à celles non vaccinées. (115)

La survenue d'anomalies fœtales a pu être évaluée dans une cohorte anglaise et n'a pas montré de différences significatives entre les femmes enceintes vaccinées lors de la grossesse et celles non vaccinées. (110)

La survenue de naissance prématurée ne semble pas non plus corrélée à la vaccination lors de la grossesse. (95) (107) (106) (112)

3 – Risques chez la mère

Les résultats obtenus au cours des études chez les femmes enceintes ont été compilés dans une méta-analyse et sont résumés dans le tableau suivant (100) :

Tableau 12 : Comparatif des effets secondaires de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte

Type d'étude	Méthodes	Type d'effet indésirable	Résultats		
Cohorte, Évaluation à l'aide d'un auto-questionnaire (116)	539 femmes enceintes vaccinées	Effets systémiques + locaux	Significatif		
	260 femmes non vaccinées	Première dose :	Femmes enceintes	Femmes non enceintes	Significativité
	Les volontaires ont été vaccinés avec 2 doses de Cominarty® et matchés selon l'âge ainsi que d'autres critères de santé (diabète,	- Réaction au point d'injection	91,8%	96,2%	p=0,02
		- Arthralgie	1%	3,8%	p=0,01
		- Myalgie	5,9%	19,2%	p<0,001
		- Céphalées	4,6%	17,3%	p<0,001
		Deuxième dose :			
		- Arthralgie	4,1%	21,5%	p<0,001
		- Myalgie	24,1%	49,2%	p<0,001
		- Adénopathie axillaire	2,1%	9,6%	p<0,001
	- Paresthésie	4,6%	1,2%	p=0,01	
	- Céphalées	10,3%	48,8%	p<0,001	

	hypertension artérielle)	Effets systémiques + locaux	Non significatif		
			Femmes enceintes	Femmes non enceintes	Significativité
		Première dose :			
		- Éruption	0,8%	0,8%	p=1
		- Fièvre >38	1,5%	0,4%	p=1
		- Fatigue sévère	25,6%	27,7%	p=0,56
		- Adénopathie axillaire	0,3%	1,5%	p=0,08
		- Paresthésie	2,3%	1,5%	p=0,49
		Deuxième dose :			
		- Réaction au point d'injection	92,3%	90,4%	p=0,38
		- Éruption	1,3%	0,4%	p=0,23
		- Fièvre >38	9,0%	10,0%	p=0,66
		- Fatigue sévère	56,4%	59,2%	p=0,47
Étude rétrospective Cohorte (111)	913 femmes enceintes et vaccinées (1 ou 2 doses) 3486 femmes enceintes non vaccinées (pendant ou avant la grossesse)	Complications obstétricales - Troubles hypertensifs - Oligohydramnios - Polyhydramnios - Présentation pathologique - Liquide amniotique coloré - Surveillance fœtale non rassurante - Accouchement par césarienne Accouchement par extraction manuelle sous-vide - Hémorragie du <i>post-partum</i> Fièvre <i>post-partum</i> de la mère	OR (Intervalle de confiance à 95%) 1,13 (0,78 – 1,62) 0,84 (0,52 – 1,40) 0,77 (0,29 – 2,03) 0,96 (0,63 – 1,48) 0,52 (0,32 – 0,83) 0,70 (0,48 – 1,01) 0,93 (0,75 – 1,16) 0,99 (0,63 – 1,57) 1,46 (0,63 – 3,38) 0,73 (0,15 – 3,51)		
Cohorte, Évaluation à l'aide d'un auto-questionnaire (104)	202 Femmes enceintes vaccinées 124 femmes enceintes non vaccinées	- Complications de grossesses (saignement vaginal, fausse couche, retard de croissance fœtale, diabète, maladie hypertensive, travail prématuré...) - Saignements <i>antepartum</i> - Contractions prématurées	Vaccinées	Non vaccinées	Significativité
			15,8%	20,2%	p=0,37
			1,9%	5,6%	p=0,11
			1,9%	3,2%	p=0,48

Étude rétrospective Cohorte Base de données (115)	712 femmes enceintes vaccinées au cours du 3 ^{ème} trimestre 1063 femmes enceintes non vaccinées	- Césarienne - Accouchement par extraction manuelle sous-vide - Hémorragie du <i>post-partum</i>	Significatif		
			Non vaccinées	Vaccinées	Significativité
			10,8%	15,6%	p<0,01
			6,2%	3,2%	p<0,01
		- Hémorragie du <i>post-partum</i>	10%	7,3%	p=0,05
		Chorioamniotite, accouchement par voie basse, admission en soins intensifs, durée d'hospitalisation, épisiotomie, rupture du placenta, fièvre puerpérale, transfusion...	Non significatif		
Étude rétrospective Cohorte (106)	2305 femmes enceintes vaccinées 3313 femmes enceintes non vaccinées	- Accouchement par césarienne - Hémorragie du <i>post-partum</i> - Troubles hypertensifs - Diabète gestationnel	Non vaccinées	Vaccinées	Significativité
			16,0%	15,5%	p=0,66
			3,1%	3,4%	p=0,55
			1,3%	1,1%	p=0,42
			8,3%	9,6%	p=0,08
Étude rétrospective Cohorte (113)	22660 femmes enceintes vaccinées (au moins 1 dose) 74930 femmes enceintes non vaccinées	- Hémorragie du <i>post-partum</i> - Chorioamniotite - Accouchement par césarienne - Césarienne en urgence	RR (Intervalle de confiance à 95%)		
			0,91 (0,82 – 1,02)		
			0,92 (0,70 – 1,21)		
			0,92 (0,89 – 0,95)		
			0,89 (0,84 – 0,94)		
Étude rétrospective Cohorte (107)	294 femmes enceintes ayant reçu la dose de rappel	- Accouchement par césarienne - Troubles hypertensifs de la grossesse	Non significatif		
			Vaccinées	Non vaccinées	Significativité
			18,3%	16,6%	p=0,52
			0%	1,4%	p=0,41

	3368 femmes enceintes non vaccinées		Significatif		
			Vaccinées	Non vaccinées	Significativité
		- Hémorragie du <i>post-partum</i>	9,5%	3,21%	p<0,001
		- Diabète gestationnel	12,2%	8,3%	p=0,019

D'après les études récentes (voir Tableau 12), les femmes enceintes vaccinées ne présentent pas plus d'effets secondaires, voire dans certains cas, significativement moins d'effets indésirables systémiques ou locaux que les femmes vaccinées non enceinte. (111)

Ces études ont évalué les effets secondaires obstétricaux chez les femmes enceintes vaccinées comparativement aux femmes enceintes non vaccinées. Dans la grande majorité des cas, ces dernières ne montraient pas de différence dans l'apparition de ces effets. Une étude a pu mettre en évidence un effet protecteur de la vaccination dans la survenue d'une coloration du liquide amniotique, mais d'autres n'ont pas mis en évidence de différence (104) (115), de même pour l'accouchement par césarienne et la césarienne en urgence (voir Tableau 12). (106) (113)

Une autre étude concernant les femmes vaccinées au cours du troisième trimestre a montré un taux plus important de césarienne comparativement aux femmes enceintes non vaccinées, mais également un pourcentage significativement moins important d'accouchement par extraction manuelle sous-vide et d'hémorragie du *post-partum* chez les femmes enceintes vaccinées au cours du troisième trimestre (voir Tableau 12). (115)

Une récente étude chez les femmes enceintes ayant reçu leur troisième dose de vaccin a montré une hausse des taux d'hémorragie du *post-partum* et de diabète gestationnel, il est cependant à noter que les femmes triplement vaccinées étaient significativement plus âgées et comptaient plus de fumeuses que le groupe témoin (voir Tableau 12). (107)

Conclusion

Depuis décembre 2019 nous faisons face à une pandémie inattendue de Covid-19, à l'origine d'une crise sanitaire mondiale. Le SARS-CoV-2, un coronavirus est à l'origine de cette maladie. Les symptômes principalement retrouvés sont proches de ceux de la grippe saisonnière. Cependant chez certains patients, des formes plus graves peuvent se développer, nécessitant une hospitalisation, voire un séjour en réanimation, et dans de rares cas le décès, il s'agit majoritairement de personnes présentant des comorbidités.

Les femmes enceintes, en raison des modifications physiologiques de la grossesse, sont plus à risque de développer une forme grave de la Covid-19. Les données actuelles de la littérature mettent en évidence que l'infection au SARS-CoV-2 chez la femme enceinte augmente le risque de complications fœtales, maternelles et néonatales.

Il est aujourd'hui fortement recommandé de vacciner les femmes enceintes, avec un vaccin à ARNm, quel que soit le stade de grossesse. Cependant le taux d'acceptation du vaccin chez les femmes enceintes est malheureusement encore faible. En effet, les femmes enceintes sont le plus souvent exclues des essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance des médicaments et vaccins. Peu de données sont donc disponibles pour cette population et les effets que cela pourrait avoir sur leur enfant et le déroulement de la grossesse.

Les données de la littérature sur l'utilisation des vaccins à ARNm chez les femmes enceintes sont à l'heure actuelle très rassurantes et ne mettent pas en évidence de risque de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte et chez l'enfant à naître. La réponse vaccinale chez la femme enceinte est équivalente à celle de la population générale et permet de diminuer la survenue de formes graves. Une transmission d'anticorps neutralisants au nouveau-né par l'intermédiaire du placenta a également été observé, elle permet la protection de l'enfant contre cette infection durant ses premiers mois de vie.

Bibliographie

1. **Jie Cui, Fang Li, Zheng Li-Shi.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *nature REVIEWS.* 2019, Vol. 17.
2. **Davis S. Hui, Esam I Azhar, Tariq A. Madani, Francine Noumi, Richard Kock, Osman Dar, Giuseppe Ippolito, Timothy D. Mchugh, Ziad A. Memish, Christian Drosten, Alimuddin Zumla, Eskid Petersen.** The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020, Vol. 91, pp. 264-266.
3. *Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern.* **Eurosurveillance Editorial Team.** 2020. Euro Surveill. Vol. 25. 200131e.
4. **Fisher D., Heymann D.** Q&A: the novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC Medicine.* 2020, Vol. 18.
5. **Institut Pasteur.** MALADIE COVID-19 (NOUVEAU CORONAVIRUS). *pasteur.fr.* [En ligne] 2020 (consulté en mars 2022). <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>.
6. **Fan Wu, Su Zhao, Bin Yu, Yan-Mei Chen, Wen Wang, Zhi-Gang Song, Yi Hu, Zhao-Wu Tao, Jun-Hua Tian, Yuan-Yuan Pei, Ming-Li Yuan, Yu-Ling Zhang, Fa-Hui Dai, Yi Liu , Qi-Min Wang , Jiao-Jiao Zheng , Lin Xu , Edward C. Holmes & Yong-Zhen Zhang.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. 2020, Vol. 579, pp. 265-269.
7. **Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou, Zheng-Li Shi.** Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews.* 2020, Vol. Microbiology.
8. **OMS.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - situation report. *OMS.* [En ligne] 2020 (consulté en mars 2022). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
9. **Shibi Muralidar, Senthil Visagi Ambi, Saravanan Sekaran, Uma Maheswari Krishnan.** The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020, Vol. 179, pp. 85-100.

10. **Nikhil Kirtipal, Shiv Bharadwaj, Sang Gu Kang.** From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution.* 2020, Vol. 85.
11. **Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020, Vol. 395, 565-573.
12. **Viruses, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of.** The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020, Vol. 5, pp. 536-544.
13. **Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, Hui-Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren-Di Jiang, Mei-Qin Liu, Ying Chen, Xu-Rui Shen, Xi Wang, a-Xian Zhan , Yan-Yi Wang.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020, Vol. 579, pp. 270-273.
14. **Marco Alifano, Pietro Alifano, Patrick Forgez, Antonio Iannelli.** Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie.* 2020, Vol. 174.
15. **Inserm.** Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions. *Inserm.fr.* [En ligne] 2020 (consulté en mars 2022). <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions/>.
16. **D. Paraskevisa, E.G. Kostakia, G. Magiorkinisa, G. Panayiotakopoulosb, G. Sourvinosc, S. Tsiodrasd.** Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) T rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetic and evolution.* 2020, Vol. 79.
17. **Susanna K.P. Lau, Hayes K.H. Luk, Antonio C.P. Wong, Kenneth S.M. Li, Longchao Zhu, Zirong He, Joshua Fung, Tony T.Y. Chan, Kitty S.C. Fung, Patrick C.Y. Woo.** Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Disease.* 2020, Vol. 26, pp. 1542-1547.
18. **Tommy Tsan-Yuk Lam, Na Jia Ya-Wei Zhang, Marcus Ho-Hin Shum, Jia-Fu Jiang, Hua-Chen Zhu, Yi-Gang Tong, Yong-Xia Shi, Xue-Bing Ni, Yun-Shi Liao, Wen-Juan Li, Bao-Gui**

- Jiang, Wei Wei, Ting-Ting Yuan, Kui Zheng, Xiao-Ming, Wu-Chun Cao.** Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020, Vol. 583, pp. 282-285.
19. **Kangpeng Xiao, Junqiong Zhai, Yaoyu Feng, Niu Zhou³, Xu Zhang, Jie-Jian Zou, Na Li, Yaqiong Guo, Xiaobing Li, Xuejuan Shen, Zhipeng Zhang, Fanfan Shu, Wanyi Huang, Yu Li, Ziding Zhang, Rui-Ai Chen, Ya-Jiang Wu, Shi-Ming Peng, Yongyi Shen.** Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020, Vol. 583, pp. 286-289.
20. **S. S. Nielsen, J. Alvarez, D. J. Bicout, P. Calistri, E. Canali, J. A. Drewe, B. Garin-Bastuji, J. L. Gonzales Rojas, C. Gortázar, M. Herskin, V. Michel, M. Á. Miranda Chueca, B. Padalino, P. Pasquali, H. C. Roberts, H. Spoolder, A. Velarde, K. Ståhl.** SARS-CoV-2 in animals: susceptibility of animal species, risk for animal and public health, monitoring, prevention and control. *EFSA Journal*. 2023, Vol. 21.
21. **Xi He, Eric H. Y. Lau, Peng Wu, Xilong Deng, Jian Wang, Xinxin Hao, Yiu Chung Lau, Jessica Y. Wong, Yujuan Guan, Xinghua Tan, Xiaoneng Mo, Yanqing Chen, Baolin Liao, Weilie Chen, Fengyu Hu, Qing Zhang, Mingqiu Zhong, Yanrong Wu, Gabriel M. Leung.** Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020, Vol. 26, pp. 672-675.
22. **Ai Tang Xiao, Yi Xin Tong, Chun Gao et Li Zhu.** Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study. *Journal of Clinical Virology*. 2020, Vol. 127.
23. **Neeltje van Doremalen, Trenton Bushmaker, Dylan H. Morris et Myndi G. Holbrook.** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020, Vol. 382.
24. **Andrew G. Harrison, Tao Lin, and Penghua Wang.** Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020, Vol. 41, pp. 1100-1115.
25. **Richa Mukhra, Kewal Krishan, Tanuj Kanchan.** Possible modes of transmission of Novel Coronavirus SARS-CoV-2: a review. *Acta Biomed*. 2020, Vol. 91.
26. **Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi et Forrest K. Jones.** The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 2020.

27. **VIDAL**. Quels sont les symptômes de la COVID-19 ? *Vidal.fr*. [En ligne] Février 2022 (consulté en mars 2022). <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/symptomes.html>.
28. **Institut Pasteur**. Maladie COVID-19 (nouveau coronavirus). *pasteur.fr*. [En ligne] 15 décembre 2020 (consulté en avril 2022). <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>.
29. **B. Lodé, C. Jalaber, T. Orcel, T. Morcet-Delattre, N. Crespin, S. Voisin, F. Billard, S. Luzi, T. Lapotre, P.-A. Lentz, M.-P. Revel, M. Lederlin**. Imagerie de la pneumonie COVID- 19. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2020, Vol. 3, pp. 249-258.
30. **Édouard Desvaux, Jean-François Faucher**. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020, Vol. 526, pp. 40-47.
31. **Julie Helms, Stéphane Kremer, Hamid Merdji, Malika Schenck, François Severac, Raphaël Clere-Jehl, Antoine Studer, Mirjana Radosavljevic, Christine Kummerlen, Alexandra Monnier, Clotilde Boulay, Samira afi-Kremer, Vincent Castelain, M. Ohana, F. Meziani**. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Critical Care*. 2020, Vol. 24.
32. **Ruidant, Luc**. Covid-19 : le risque de complications cardiovasculaires aiguës serait au moins triplé. *Le journal du médecin*. 2021.
33. **Gaubert, Camille**. Coronavirus : des engelures aux mains ou aux pieds pourraient être un nouveau symptôme du Covid-19. *Sciences et avenir*. [En ligne] 07 avril 2020. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/coronavirus-des-engelures-aux-mains-ou-aux-pieds-pourraient-etre-un-nouveau-symptome-du-covid-19_143285.
34. **Ping Wu, Fang Duan, Chunhua Luo et Qiang Liu**. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020.
35. **Kaiser, Pr Laurent**. Nouveau coronavirus: réalité et incertitudes. *youtube*. [En ligne] 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=-tqQzQSKiEg>.
36. **Tong, Min Jin et Qiaoxia**. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*. 2020, Vol. 26.
37. **Center for Disease Control and Prevention CDC**. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized with COVID-19, March 2020- March 2021.

cdc.gov. [En ligne] 2021 (consulté en avril 2022).

https://www.cdc.gov/pcd/issues/2021/21_0123.htm.

38. **Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Prof Hua Chen, Prof Bin Cao.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020.

39. **Lennard Y W Lee, Jean-Baptiste Cazier, Thomas Starkey et Sarah E W Briggs.** COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020.

40. **Ministère des solidarités et de la santé.** COVID-19 : procédure d'arrêt de travail simplifiée pour les personnes vulnérables considérées comme « à risque ». *solidarités-santé.gouv*. [En ligne] mai 2020 (consulté en avril 2022). https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/covid-19-procedure-d-arret-de-travail-simplifiee-pour-les-personnes-vulnerables?TSPD_101_R0=087dc22938ab200061bd1acbc2777492f498beaf63e2f33dc6850fe581bec11cb21b5b3c4c2103d00.

41. **Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir.** Méthodes diagnostiques du COVID-19. *BIOLOGIE ET TECHNOLOGIES MOLÉCULAIRES APPLIQUÉES*. 2020, Vol. 139.

42. **Pasteur.** Les tests pour le diagnostic des infections par le SARS-CoV-2. *pasteur.fr*. [En ligne] décembre 2020 (consulté en avril 2022). <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/tests-diagnostic-infections-sars-cov-2>.

43. **the conversation.** Covid-19 : comment fonctionnent les tests et quelles sont leurs utilités ? *the conversation*. [En ligne] 2020. <https://theconversation.com/covid-19-comment-fonctionnent-les-tests-et-queelles-sont-leurs-utilites-135398>.

44. **Koppe, Martin.** Covid-19 : « L'évolution virale reste largement imprévisible ». *CNRS le journal*. [En ligne] février 2022 (consulté en janvier 2023). <https://lejournel.cnr.fr/articles/covid-19-levolution-virale-reste-largement-imprevisible>.

45. **OMS.** Suivi des variants du SARS-CoV-2. *who.int*. [En ligne] 2022 (consulté en mai 2023). <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

46. **Mittelmark, Raul Artal.** Physiologie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique. *Le MANUEL MSD Version professionnels de la santé*. [En ligne] mai 2021.
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/gynecologie-et-obstetrique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>.
47. **Université Médicale Virtuelle Francophone.** Modifications physiologiques de la grossesse. *campus.cerimes.fr*. [En ligne] 2020 (consulté en mai 2022).
<http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>.
48. **G., Cunningham F., et al.** *Williams obstetrics 25th edition*. s.l. : McGraw Hill Professional, 2018.
49. **Cabrol D., Pons J-P., Goffinet F.** *Traité d'Obstétrique*. s.l. : Médecine-Science Flammarion, 2003.
50. **T., Jansson et L., Powell T.** Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*. 2007, Vol. 113.
51. **Fournier A., Lafitte A., Parant O., Ko-Kivoh-Yun P.** *Modifications physiologiques au cours de la grossesse*. s.l. : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie-Obstétrique. 5-008-A-10.
52. **R., Burton.** Respiratory Physiology in Pregnancy. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2018, Vol. 19.
53. **Française, Société de Pathologie Infectieuse de Langue.** INFECTIONS URINAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE. *infectiologie.com*. [En ligne] 2015 (consulté en mars 2023).
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>.
54. **JM, Thoulon.** *Petits maux de la grossesse. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie-Obstétrique*. 2005.
55. **OMS.** Questions-réponses sur la COVID-19, la grossesse, l'accouchement et l'allaitement. *who.int*. [En ligne] 15 mars 2022 (consulté en mai 2022). <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>.
56. **Corinne Hubinont, Frederic Debieve, Pierre Bernard.** *Grossesse et COVID-19. Obstetrique*. 2020.

57. **Violaine Peyronnet-Chabrier, Jeanne Sibiude, Christelle Vauloup-Fellous, Olivier Picone.** Covid-19 et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020, Vol. 48.
58. **Denise J. Jamieson, MD, MPH et Sonja A. Rasmussen, MD, MS.** An update on COVID-19 and pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2022, pp. 177-186.
59. **Male, Victoria.** SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature Reviews.* 2022, Vol. 22, pp. 277-282.
60. **Vivanti, A. J., et al.** Factors associated with SARS-CoV-2 transplacental transmission. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2022.
61. **Raffaella Di Girolamo, MD, et al.** Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AJOG MFM.* 2021, pp. 1-11.
62. **Inserm.** Vaccins et vaccinations. *inserm.fr.* [En ligne] (consulté en mars 2022). <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>.
63. **The college of Physicians of Philadelphia.** History of Vaccines. [En ligne] (consulté en mars 2022). <https://www.historyofvaccines.org/activities>.
64. **Vaccination infoservice.** COVID-19. *vaccination-info-service.* [En ligne] 27 janvier 2023 (consulté en janvier 2023). https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19?gclid=EAlaIQobChMI-92_xaC39wIVCIfVCh1xdArkEAAAYAiAAEgIJ4fD_BwE&gclidsrc=aw.ds.
65. **service-public.fr.** Travail et Covid-19 : quelles sont les règles ? *service-public.fr.* [En ligne] 15 mai 2023 (consulté en juin 2023). <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35217>.
66. **mesvaccins.net.** Liste des vaccins. *mesvaccins.net.* [En ligne] 2022 (consulté en décembre 2022). https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=√&name_or_disease=vaccine&search-by-name=COVID&search-by-disease=&commit=Chercher&search-by-age=&age_unit=ans.
67. **VIDAL.** COMIRNATY 10 µg/dose dispers diluer p sol inj. *Vidal.fr.* [En ligne] 24 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.vidal.fr/medicaments/comirnaty-10-g-dose-dispers-diluer-p-sol-inj-232501.html>.
68. —. COMIRNATY 30 µg/dose dispers diluer p sol inj. *Vidal.fr.* [En ligne] 24 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.vidal.fr/medicaments/comirnaty-30-g-dose-dispers-diluer-p-sol-inj-219946.html>.

69. —. COMIRNATY 3 µg/dose dispers diluer p disper inj. *Vidal.fr*. [En ligne] 21 décembre 2022 (consulté en janvier 2023). <https://www.vidal.fr/medicaments/comirnaty-3-mcg-dose-dispers-diluer-p-disper-inj-241760.html>.
70. **mesvaccins.net**. COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 microgrammes). *mesvaccins.net*. [En ligne] 23 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/1021-comirnaty-original-omicron-ba-1-15-15-microgrammes>.
71. —. COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 microgrammes). *mesvaccins.net*. [En ligne] 23 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/1023-comirnaty-original-omicron-ba-4-5-15-15-microgrammes>.
72. **VIDAL**. COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 5/5 µg/dose dispers diluer p disper inj. *Vidal.fr*. [En ligne] 21 décembre (consulté en janvier 2023) 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/comirnaty-original-omicron-ba-4-5-5-5-mcg-dose-dispers-diluer-p-disper-inj-242464.html>.
73. —. SPIKEVAX dispers inj. *Vidal.fr*. [En ligne] 17 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.vidal.fr/medicaments/spikevax-dispers-inj-227426.html>.
74. **mesvaccins.net**. SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.1. *mesvaccins.net*. [En ligne] 23 octobre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/1017-spikevax-bivalent-original-omicron-ba-1>.
75. **Rikin Patela, Mohamad Kakia, Venkat S. Potluria, Payal Kaharb, and Deepesh Khanna**. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS*. 2022, Vol. 18.
76. **Jung Woo Park, Philip N.P. Lagniton, Yu Liu, and Ren-He Xu**. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *International Journal of Biological Sciences*. avril 2021, Vol. 17, pp. 1446-1460.
77. **VIDAL**. VAXZEVRIA susp inj. *Vidal.fr*. [En ligne] 04 aout 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.vidal.fr/medicaments/vaxzevria-susp-inj-224260.html>.
78. —. JCOVDEN susp inj vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COVS2-S recombinant). *Vidal.fr*. [En ligne] 20 septembre 2022 (consulté en octobre 2022).

<https://www.vidal.fr/medicaments/jcovden-susp-inj-vaccin-contre-la-covid-19-ad26-cov2-s-recombinant-237588.html>.

79. **Moiz Bakhiet, Sebastien Taurin.** SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2021, Vol. 58, pp. 16-29.

80. **ANSM.** Vaccins contre le Covid-19 et femmes enceintes. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 2022 (consulté en avril 2023). <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>.

81. **ema.europa.** RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT. *ema.europa.eu*. [En ligne] 2022 (consulté en octobre 2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_fr.pdf.

82. **mesvaccins.net.** VIDPREVTYN BETA. *mesvaccins.net*. [En ligne] 16 décembre 2022 (consulté en décembre 2022). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/685-vidprevtyn-beta>.

83. **Sanofi Pasteur Europe.** RCP VidPrevtyN Beta. *sanofipasteureurope.com*. [En ligne] novembre 2022 (consulté en décembre 2022). <https://www.sanofipasteureurope.com/fr/documents/Fiche-RCP-VidPrevtyN-Beta%20-11-2022.pdf>.

84. **mesvaccins.net.** NUVAXOVID. *mesvaccins.net*. [En ligne] 2022 (consulté en octobre 2022). https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/667-nuvaxovid#vaccin_pharmacodynamie.

85. —. VACCIN CONTRE LA COVID-19 (INACTIVE, AVEC ADJUVANT) VALNEVA. [En ligne] 12 aout 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/714-vaccin-contre-la-covid-19-inactive-avec-adjuvant-valneva>.

86. **EMA.** Résumé des Caractéristiques du Produit VACCIN VALNEVA. *ema.europa.eu*. [En ligne] juin 2022 (consulté en octobre 2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_fr.pdf.

87. **ANSM.** Vaccination et grossesse. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 02 mai 2022 (consulté en octobre 2022). <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/vaccination-et-grossesse>.

88. **le crat.** Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement. *lecrat.fr*. [En ligne] 11 octobre 2022 (consulté en octobre 2022).
https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123.
89. **Collier, A. Y., et al.** Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 2021, Vol. 325.
90. **Zdanowski, Wojciech et ńiewski, Tomasz Was.** Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines*. 2021, Vol. 9.
91. **Lydia L. Shook, Caroline G. Atyeo, Lael M. Yonker, Alessio Fasano, Kathryn J. Gray, Galit Alter, Andrea G. Edlow,.** Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 2022.
92. **R. M. Pace, J. E. Williams, K. M. Järvinen, M. B. Belfort, C. D. W. Pace, K. A. Lackey, A. C. Gogel, P. Nguyen-Contant, P. Kanagaiah, T. Fitzgerald, R. Ferri, B. Young, C. Rosen-Carole, N. Diaz, C. L. Meehan, B. Caffé, M.Y. Sangster, D. Topham, McGuire.** Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *JAMA*. 2022, Vol. 327.
93. **Ariane Laguila Altoé, Anna Paula Marques Mambriz, Daniela Maira Cardozo, Joana Maira Valentini Zacarias, Jeane Eliete Laguila Visentainer, and Larissa Danielle Bahls-Pinto.** Vaccine Protection Through Placenta and Breastfeeding: The Unmet Topic in COVID-19 Pandemic. *frontiers in Immunology*. juin 2022.
94. **Noa Dagan, Noam Barda, Tal Biron-Shental, Maya Makov-Assif, Calanit Key, Isaac S. Kohan, Miguel A. Hernán, Marc Lipsitch, Sonia Hernandez-Diaz, Ben Y. Reis, Ran D. Balicer.** Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature medicine*. 2021, Vol. 27.
95. **Goldshtein, Inbal, et al.** Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 2021, Vol. 326.
96. **John A. Morgan, Joseph R. Biggio Jr, Jane K. Martin, Naiha Mussarat, Harsheen K. Chawla, Priya Puri, and Frank B. Williams.** Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. 2022, Vol. 139.

97. **Ishaque Hameed, Mohammad Omer Khan, Khushboo Nusrat, Samar Mahmood, Muhammad Nashit, Shanza Malik, Omer Mustafa Siddiqui, Syed Abdus Samad, Shayan Marsia, Muhammad Shariq Usman, Tariq Jamal Siddiqi.** Is it safe and effective to administer COVID-19 vaccines during pregnancy? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2022, Vol. 1-12.
98. **Sławomir M. Januszek, Anna Faryniak-Zuzak, Edyta Barnas, Tomasz Łozin ski, Tomasz Góra, Natalia Siwiec, Paweł Szczerba, Rafał Januszek 7 and Tomasz Kluz.** The Approach of Pregnant Women to Vaccination Based on a COVID-19 Systematic Review. *Medicina*. 2021, Vol. 57, 997.
99. **EMA.** Spikevax. *European Medicines Agency*. [En ligne] 2022 (consulté en novembre 2022). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>.
100. **CRPV de Toulouse et CRPV de Lyon.** *Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid19 chez les femmes enceintes et allaitantes*. Lyon - Toulouse : s.n., 2022. Rapport n°10.
101. **Smriti Prasad, Erkan Kalafat, Helena Blakeway, Rosemary Townsend, Pat O'Brien, Edward Morris, Tim Draycott, Shakila Thangaratinam, Kirsty Le Doare, Shamez Ladhani, Peter von Dadelszen, Laura A. Magee, Paul Heath & Asma Khalil.** Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature communications*. 2022, Vol. 13.
102. **Elyse O. Kharbanda, Jacob Haapala, Malini DeSilva, Gabriela Vazquez-Benitez, Kimberly K. Vesco, Allison L. Naleway, Heather S. Lipkind,** Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021, Vol. 16.
103. **Maria C. Magnus, Håkon K. Gjessing, Helena N. Eide, Allen J. Wilcox, Deshayne B. Fell, Siri E. Håberg.** Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *The new england journal of medicine*. 2021.
104. **Inna Bleicher, Einav Kadour-Peero, Lena Sagi-Dain, Shlomi Sagi.** Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*. 2021, Vol. 39.
105. **Ioana Mihaela Citu, Cosmin Citu, Florin Gorun, Ioan Sas, Felix Bratosin, Andrei Motoc, Bogdan Burlea, Ovidiu Rosca, Daniel Malita, Oana Maria Gorun.** The Risk of Spontaneous

Abortion Does Not Increase Following First Trimester mRNA COVID-19 Vaccination. *Journal of clinical Medicine*. 11, Vol. 2022.

106. **Aharon Dick, Joshua I Rosenbloom, Einat Gutman-Ido, Naama Lessans, Adva Cahen-Peretz and Henry H Chill.** Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy and childbirth*. 2022, Vol. 22.

107. **Aharon Dick, Joshua I. Rosenbloom, Gilad Karavani, Einat Gutman-Ido, Naama Lessans, Henry H. Chill,.** Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *AJOG MFM*. 2022.

108. **Regan N. Theiler, MD, PhD, et al.** Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *AJOG MFM*. 2021.

109. **Magnus, Maria C., et al.** Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 2022, Vol. 327.

110. **Helena, Blakeway, et al.** COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022, Vol. 236.

111. **Tamar Wainstock, Israel Yoles, Ruslan Sergienko, Eyal Sheiner.** Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021, Vol. 39.

112. **Lipkind, H. S., 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022, Vol. 71.

113. **D. B. Fell, T. Dhinsa, G. D. Alton, E. Török, S. Dimanlig-Cruz, A. K. Regan, A. E. Sprague, S. A. Buchan, J. C. Kwong, S. E. Wilson, S. E. Håberg, C. A. Gravel, K. Wilson, D. El-Chaâr, M. C. Walker, J. Barrett, S. E. MacDonald, N. Okun, L. Bisnaire.** Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*. 2022, Vol. 327.

114. **larousse.fr.** score d'Apgar. *larousse.fr*. [En ligne] (consulté en avril 2023).
https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/score_d_Apgar/11300.

115. **M Rottenstreich, HY Sela, R Rotem, E Kadish, Y Wiener-Well, S Grisar-Granovsky.** Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG*. 2021.

116. **S. Bookstein Peretz, N. Regev, L. Novick, M. Naschol, E. Goffer, A. Ben-David, K. Asraf, R. Doolman, E. Gal Levin, G. Regev Yochay, Y. Yinon.** Short-term outcome of pregnant

woman vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstetric Gynecology*. 2021, Vol. 58.

117. **HAS**. Covid-19 – Se vacciner ? Décider avec son médecin. *has-sante.fr*. [En ligne] 29 mars 2021 (consulté en mai 2022). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234447/fr/covid-19-se-vacciner-decider-avec-son-medecin.

118. **VIDAL**. NUVAXOVID dispers inj vaccin contre COVID-19 (recombinant avec adjuvant). *Vidal.fr*. [En ligne] 20 septembre 2022 (consulté en octobre 2022). <https://www.vidal.fr/medicaments/nuvaxovid-dispers-inj-vaccin-contre-covid-19-recombinant-avec-adjuvant-233508.html>.

119. **Ariane Laguila Altoe, Anna Paula Marques Mambriz, Daniela Maira Cardozo, Joana Maira Valentini Zacarias, Jeane Eliete Laguila Visentainer, Larissa Danielle Bahls-Pinto**. Vaccine Protection Through Placenta and Breastfeeding: The Unmet Topic in COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Immunology*. 2022, Vol. 13.

120. **Ryan M. Pace, Janet E. Williams, Kirsi M. Järvinen, Mandy B. Belfort, Christina D. W. Pace, Kimberly A. Lackey, Alexandra C. Gogel, P. Nguyen-Contant, P. Kanagaiah, T. Fitzgerald, R. Ferri, B. Young, C. Rosen-Carol,**. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *American Society for Microbiology*. 2021, Vol. 12.

121. **Institut National de Santé Publique du Québec**. Changements physiques. *Institut National de Santé Publique du Québec*. [En ligne] 2023 (consulté en mars 2023). <https://www.inspq.qc.ca/mieux-vivre/grossesse/quotidien-pendant-grossesse/changements-physiques>.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

Le SARS-CoV-2, est un nouveau coronavirus découvert en 2019 et à l'origine de la pandémie qui nous touche encore aujourd'hui. Les femmes enceintes font partie de la population à risque accru de complications graves de cette maladie, il leur est donc recommandé à l'heure actuelle de se faire vacciner. Cependant, l'inquiétude des femmes enceintes quant au déroulement de leur grossesse et la santé de l'enfant, est un frein à la vaccination chez les futures mères. Cette thèse va décrire dans un premier temps, le virus du SARS-CoV-2, sa transmission, ses variants préoccupants, les symptômes qu'il induit, son diagnostic et les moyens de s'en prévenir, dans un second la physiologie de la grossesse et l'impact de la maladie sur celle-ci, et pour terminer nous détaillerons les différents vaccins contre la Covid-19 autorisé en France et leurs bénéfices / risques au cours de la grossesse.

Mots clés : grossesse, SARS-CoV-2, Covid-19, vaccination, bénéfices/risques, vaccin à ARNm