

Nature 591, 193-195 (2021)

NEWS FEATURE 09 MARCH 2021

# Grossesse et COVID : ce que disent les données

Les femmes enceintes s'en sortent moins bien que les autres, bien que les risques pour le fœtus soient faibles.

*par Nidhi Subbaraman*



**Yalda Afshar** était enceinte d'environ deux mois lorsque des rapports sur le COVID-19 ont commencé à émerger aux États-Unis en février de l'année dernière. En tant qu'obstétricienne gérant des grossesses à haut risque à l'Université de Californie à Los Angeles, Afshar savait que les virus respiratoires sont particulièrement dangereux pour les femmes enceintes. Il y avait très peu de données sur les effets du virus SARS-CoV-2 et, au fur et à mesure que les cas s'accumulaient, elle avait l'impression de voler à l'aveugle, à la fois en conseillant ses patients et en maîtrisant ses propres inquiétudes quant à la contraction du virus et à sa transmission à son bébé et à sa famille. Mais sa situation l'a également rapprochée des femmes qu'elle soignait. « J'avais ce sentiment de solidarité que je n'avais

jamais ressenti auparavant », dit-elle. « C'était mon inspiration de travailler plus dur et d'essayer d'obtenir des réponses plus rapidement. »

Afshar a lancé l'un des premiers registres aux États-Unis pour suivre les femmes qui avaient été testées positives pour le virus pendant leur grossesse, travaillant avec des collègues de partout au pays pour recruter et suivre les participantes. Plus d'une douzaine de projets similaires furent lancés au cours de l'année 2020.

Maintenant, plus d'un an après le début de la pandémie, des recherches menées par des groupes du monde entier ont montré que les femmes enceintes atteintes du COVID-19 courent un risque plus élevé d'hospitalisation et de maladie grave que les femmes du même âge qui ne sont pas enceintes. Les taux de maladies graves et de décès sont également plus élevés chez les femmes enceintes de certains groupes raciaux et ethniques minoritaires que chez celles appartenant à des groupes non minoritaires, reflétant la situation de la population en général.

La bonne nouvelle est que les bébés sont généralement épargnés par une infection respiratoire grave et ne tombent pas souvent malades. Des échantillons du placenta, du cordon ombilical et du sang de mères et de nourrissons indiquent que le virus passe rarement de la mère au fœtus. Cependant, certaines données préliminaires suggèrent que l'infection par le virus peut endommager le placenta, causant éventuellement des blessures au bébé.

De nombreuses questions demeurent. Les chercheurs veulent savoir dans quelle mesure l'infection au COVID-19 est répandue parmi les femmes enceintes en général, car la majorité des données sont collectées auprès de femmes qui se retrouvent à l'hôpital pour une raison quelconque pendant leur grossesse. Ils étudient également si les femmes sont plus vulnérables à une infection virale - ou à ses répercussions - dans une phase particulière de la grossesse ou pendant la récupération post-partum.

En particulier, il y a un vide complet de données autour de la sécurité de la vaccination. Conformément aux normes établies, aucun des principaux fabricants de vaccins n'a recruté de femmes enceintes dans ses premiers essais, bien que certains essais en cours et prévus les incluent maintenant. Alors que les systèmes de santé du monde entier commençaient à produire des injections, les régulateurs ont proposé des recommandations contradictoires ou vagues sur l'opportunité d'offrir le vaccin aux femmes enceintes. En janvier, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé que les vaccins à ARN messager fabriqués par Moderna et Pfizer/BioNTech ne soient proposés qu'aux femmes enceintes les plus à risque - celles qui occupent des postes de première ligne ou avec des problèmes de santé existants - et uniquement après consultation de leur médecin. L'OMS a ensuite ajouté un libellé clarifiant que les vaccins ne posaient aucun risque spécifique connu pendant la grossesse. Un porte-parole de l'OMS a déclaré à Nature qu'en raison du manque de données, l'agence « ne pouvait pas fournir une recommandation généralisée pour la vaccination des femmes enceintes ».

Dans leur très grande majorité, les médecins contactés par Nature disent qu'ils recommanderaient que les femmes enceintes se voient offrir le vaccin après une

consultation médicale. « Compte tenu de ce que nous savons sur le risque accru d'hospitalisation, de mortalité et de naissance prématurée - pour moi, c'est une évidence », déclare Kristina Adams Waldorf, obstétricienne et chercheuse à l'Université de Washington à Seattle.

## Risques prénataux

Il n'est pas surprenant que les virus respiratoires représentent une menace pour les femmes enceintes, dont les poumons travaillent déjà plus fort que d'habitude. Au fur et à mesure que l'utérus se développe, il pousse contre le diaphragme, réduisant la capacité pulmonaire et imposant un apport d'oxygène qui est partagé entre la mère et le fœtus. En plus de cela, la grossesse réduit le système immunitaire afin de ne pas nuire au bébé. Cela rend les femmes plus vulnérables aux complications de l'infection. Prenez la grippe : les femmes enceintes qui l'attrapent courent un risque plus élevé d'hospitalisation que les femmes qui ne sont pas enceintes<sup>1</sup>. Les femmes enceintes qui ont contracté la grippe H1N1 pendant la pandémie de 2009-2010 couraient un risque plus élevé d'accouchement prématuré et de mortinaissance<sup>2</sup>. (**note personnelle** : mort du fœtus au-delà de 20 semaines de grossesse, en opposition avec la fausse couche, se produisant avant 20 semaines)

Ainsi, les obstétriciens du monde entier ont observé avec une inquiétude croissante au début de l'année dernière la recrudescence des infections par le SARS-CoV-2 dans le monde, inquiets de la façon dont cela affecterait ces doubles charges : mère et fœtus.

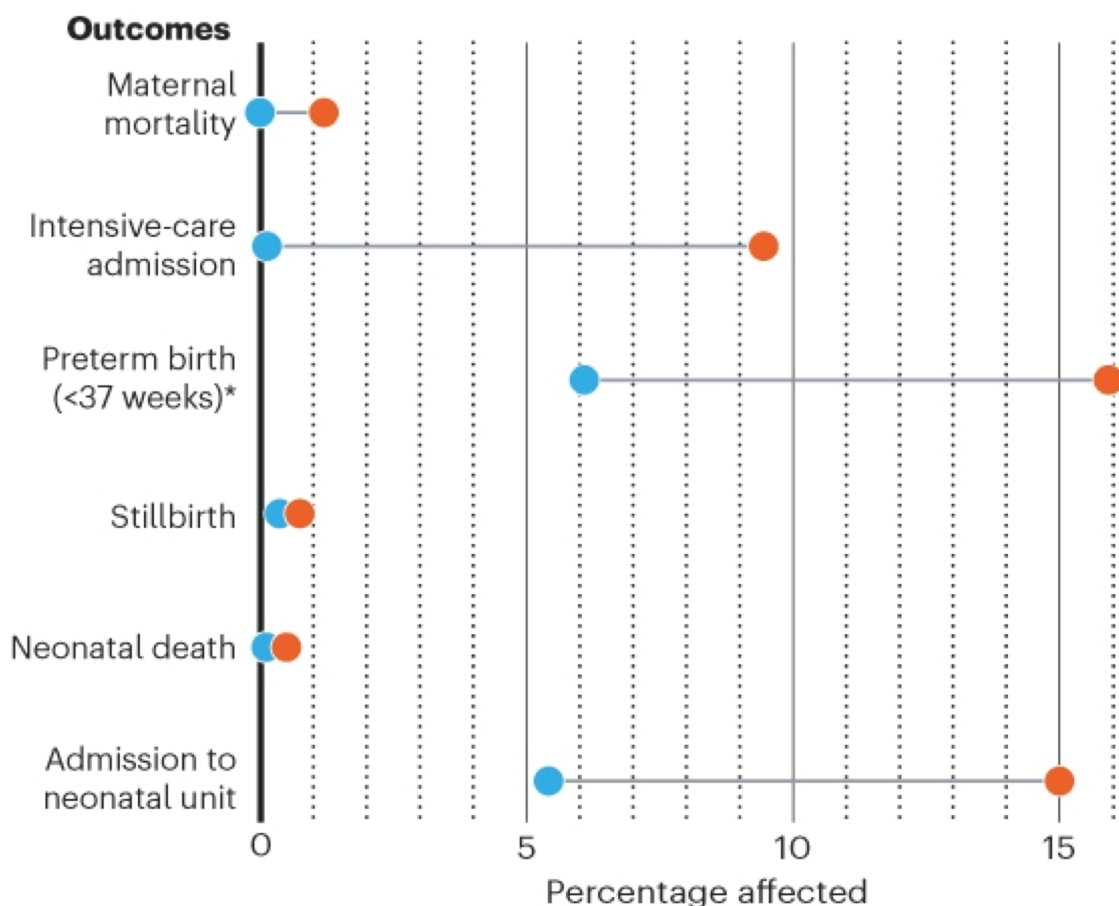
Les premières données en provenance de Chine indiquaient que les femmes enceintes ne s'en tiraient pas beaucoup moins bien que les femmes non enceintes du même âge<sup>3</sup>. Mais les médecins étaient sceptiques. « Cela n'était pas vraiment évident pour la plupart des médecins de médecine maternelle et fœtale », déclare Andrea Edlow, obstétricienne au Vincent Center for Reproductive Biology du Massachusetts General Hospital de Boston. En outre, dit-elle, tout le monde a vu les signes chez leurs patients : « Les femmes enceintes devenaient plus malades que les autres femmes. »

Une volée de rapports du monde entier a commencé à donner une image de la situation. Une analyse d'études couvrant 77 cohortes, publiée en septembre dernier<sup>4</sup> a montré clairement que les femmes enceintes constituent un groupe à haut risque. La revue comprenait des données de plus de 11400 femmes atteintes de COVID-19 confirmé ou suspecté et qui ont été hospitalisées pendant leur grossesse pour quelque raison que ce soit. Les chances que les femmes enceintes avec un diagnostic de COVID-19 soient admises à l'unité de soins intensifs (USI) étaient 62% plus élevées que pour les femmes non enceintes en âge de procréer, et les chances d'avoir besoin d'une ventilation invasive étaient de 88% plus élevées. Une étude<sup>5</sup> des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis a fait écho à ces résultats. L'étude a inclus plus de 400 000 femmes avec un test positif et des symptômes de COVID-19, dont 23 434 étaient enceintes, et a trouvé des augmentations similaires de chances d'admission en soins intensifs et de ventilation invasive chez les femmes enceintes (voir « Risques de COVID pendant la grossesse »).

## COVID RISKS IN PREGNANCY

Pregnant women who contract COVID-19 are more likely to need intensive treatment than are those without the infection, according to an analysis of 77 clinical studies. Their babies are more likely to be born preterm, although the risk of death was low in babies born to both groups.

- Pregnant women with COVID-19  
Sample size: 427
- Pregnant women without COVID-19  
Sample size: 694



\*Sample sizes: 44 pregnant women with COVID-19;  
295 pregnant women without COVID-19

©nature

Les agents de santé doivent être informés que les femmes enceintes sont moins susceptibles que les femmes non enceintes de présenter des symptômes du COVID-19, déclare Shakila Thangaratinam, chercheuse en santé maternelle et périnatale à l'Université de Birmingham, au Royaume-Uni, qui a dirigé l'analyse<sup>4</sup> de ces 77 études. Mais elle a reconnu que l'échantillon était restreint en n'incluant que les femmes hospitalisées pour une raison quelconque, et que cela pouvait masquer l'ampleur du problème. « Je pense que nous



devons systématiquement commencer à obtenir des informations sur ce qui se passe dans la communauté », dit-elle.

Les femmes enceintes atteintes de COVID-19 avaient des taux d'accouchement prématurés plus élevés que celles non malades, selon les données de deux registres qui suivaient plus de 4000 femmes avec COVID-19 confirmé ou suspecté aux États-Unis et au Royaume-Uni<sup>6</sup>. Douze pour cent des participants du registre britannique ont accouché avant 37 semaines, contre un taux de 7,5% pour 2020 en Angleterre et au Pays de Galles ; aux États-Unis, 15,7% des femmes atteintes de COVID-19 ont eu une naissance prématurée (le taux national attendu est de 10%). Selon l'analyse de Thangaratinam<sup>4</sup>, les femmes enceintes atteintes de COVID-19 avaient trois fois plus de chances d'accoucher prématurément que celles sans maladie.

Les groupes ethniques semblent connaître les mêmes disparités que les chercheurs constatent dans les résultats du COVID-19 dans la population générale. « Nous suivons exactement le même schéma », déclare Monica McLemore, qui étudie la **justice reproductive** à l'Université de Californie à San Francisco. Pour en savoir plus, Afshar collabore avec McLemore et d'autres qui intègrent la participation de la communauté à leurs études - leur registre de plus de 1300 personnes est composé de 10% de Noirs et de 36% d'Hispanique ou Latino parce que le groupe recrute activement un groupe diversifié de patients. La cohorte comprend également des personnes transgenres.

( **note personnelle** : la « justice reproductive » sont les droits de la femme de maintenir son autonomie corporelle personnelle, d'avoir des enfants, de ne pas avoir d'enfants et d'élever leurs enfants dans des communautés sûres et durables )

De nombreuses études convergent vers d'autres facteurs de risque qui aggravent le COVID-19 pendant la grossesse, notamment l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète gestationnel<sup>4</sup>. Mais plus de données sont nécessaires pour quantifier le rôle de chaque facteur, dit Thangaratinam.

## De maman à bébé

Si une mère contracte le COVID-19, son bébé sera-t-il affecté ? Une naissance prématurée peut entraîner des problèmes de santé plus tard dans la vie. Mais la plupart des accouchements prématurés chez les femmes atteintes de COVID-19 se produisent au cours des trois derniers mois de la grossesse, lorsque le fœtus a les meilleures chances de développement sain.

De manière rassurante, le COVID-19 n'a jusqu'à présent pas été lié à une nette augmentation des taux de mortinaissance ou de croissance fœtale bloquée. « Nous pouvons être relativement rassurants, car si nous nous inquiétons de la mortinaissance ou de la restriction de croissance, nous observons que c'est peu probable », déclare Christoph Lees, obstétricien à l'Imperial College de Londres, qui faisait partie de l'équipe qui a comparé les données du registre de 4 000 personnes, composé de femmes des États-Unis et du Royaume-Uni.

Une grande inconnue au début de la pandémie était de savoir si le SARS-CoV-2 pouvait se transmettre de la mère au bébé. Edlow, désireuse de le savoir, a orienté son équipe des études sur l'obésité maternelle chez la souris vers la création d'un registre de patientes enceintes et d'un référentiel d'échantillons biologiques. Alors que les laboratoires non essentiels autour d'eux fermaient, d'autres chercheurs médicaux ont donné du matériel et des réactifs, et l'équipe d'Edlow a commencé à collecter et à étudier le plasma maternel, le plasma du cordon et les placentas.

Des études publiées par son groupe en décembre dernier<sup>7</sup> ont rejoint un ensemble de données qui montraient que cette « transmission verticale » était rare. Chez 62 femmes enceintes qui ont été testées positives pour le SARS-CoV-2 au moyen d'un écouvillon dans le nez ou la gorge, l'équipe d'Edlow n'a trouvé aucune preuve de virus dans le sang du bébé ou le sang du cordon ombilical. Aucun des 48 bébés qui ont été prélevés n'a été testé positif pour le virus à la naissance. « C'est un aspect chanceux du SARS-CoV-2 de ne pas faire tomber les nouveau-nés malades et mourants », dit Edlow.

L'équipe d'Afshar a également constaté que les bébés nés de mères infectées se portaient généralement bien. Dans une étude<sup>8</sup> qui a comparé 179 bébés nés de femmes testées positives pour le SARS-CoV-2 avec 84 nés de mères testées négatives, la plupart des bébés étaient en bonne santé à la naissance et pendant 6 à 8 semaines après.

La question de savoir si l'immunité d'une mère est transférée à son bébé est un peu plus compliquée. L'équipe d'Edlow et d'autres ont trouvé des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le sang du cordon ombilical de femmes infectées<sup>9,10</sup>, mais on ne sait pas encore quelle protection ces niveaux confèrent au fœtus, dit Edlow.

Les infections virales sévères chez les mères ont été associées à un risque accru de dépression et de troubles du spectre autistique chez leurs enfants<sup>11</sup>, et les chercheurs se sont demandé si le SARS-CoV-2 pouvait également avoir cet effet. Il n'y a pas encore de preuves que l'infection par le SARS-CoV-2 chez les mères puisse affecter leurs bébés de cette manière, et de tels liens pourraient prendre des années à établir, mais certains chercheurs surveillent leurs cohortes pour tout retard du développement neurologique ; L'équipe d'Afshar suivra les bébés au cours de leur première année après leur naissance.

Dans de rares cas, le placenta peut être un acteur clé de la maladie, explique David Baud, obstétricien à l'Université de Lausanne en Suisse qui étudie un groupe de 1700 femmes enceintes du monde entier, en utilisant l'architecture d'un registre que son équipe possédait et développé pour étudier le virus Zika en 2009.

Les données non publiées de Baud suggèrent que dans un petit nombre de cas de COVID-19 chez la femme enceinte, une réponse inflammatoire - la défense du corps contre le virus - endommage le tissu placentaire de la même manière que le tissu pulmonaire peut être ravagé. Dans trois cas, a-t-il observé, les bébés dont les mères présentaient ces changements placentaires sont nés avec des lésions cérébrales.

## Données sur les vaccins inexistantes

Tout cela convainc la plupart des médecins que les femmes enceintes doivent avoir la priorité pour les vaccins COVID-19. Mais comme les premiers essais vaccinaux excluaient les femmes enceintes, des questions restent sans réponse quant à la sécurité des vaccins dans ce groupe. «Je pense que ce fut une énorme erreur de ne pas les inclure, car maintenant, tout le monde est essentiellement un cobaye», déclare Adams Waldorf.

Les régulateurs ont emprunté des chemins différents, laissant de nombreuses femmes enceintes prendre la décision elles-mêmes. Le CDC et le UK Joint Committee on Vaccination and Immunization recommandent aux femmes enceintes à haut risque de contracter la maladie - celles qui ont une maladie sous-jacente ou les travailleurs de première ligne - de décider avec un médecin si elles doivent recevoir un vaccin. Le gouvernement suisse n'a pas initialement donné la priorité aux femmes enceintes lorsque le déploiement des vaccins a commencé, invoquant un manque de données. Baud n'est pas d'accord avec cette décision, arguant que le risque que la maladie représente pour les femmes enceintes est plus élevé et que la biologie d'un vaccin à ARNm ne leur pose aucune menace spécifique. « Il est très, très, très improbable que ce vaccin induise un problème pour la patiente enceinte ou le fœtus. » L'Office fédéral suisse de la santé publique suggère désormais que les femmes enceintes atteintes de certaines maladies chroniques envisagent de se faire vacciner.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration et le CDC surveillent tous deux les effets de la vaccination chez les femmes enceintes. Une équipe de l'Université de Washington a mis en place une enquête auprès des femmes enceintes, allaitantes ou planifiant une grossesse et qui avaient reçu le vaccin et avaient recueilli 12 000 réponses à la fin du mois de janvier. Le conseiller médical en chef américain Anthony Fauci a déclaré en février que 20 000 femmes avaient reçu les vaccins Pfizer/BioNTech ou Moderna et que les agences n'avaient trouvé « aucun signal d'alarme ». Et près d'un an après le début des essais de phase I des vaccins COVID-19 chez l'homme, Pfizer a commencé un essai chez les femmes enceintes.

Les chercheurs et les groupes de défense d'intérêts (*advocacy groups*) veulent utiliser l'exemple du COVID-19 pour changer les normes des futurs essais cliniques et inclure les femmes enceintes dès le début. Les dirigeants de l'Institut national de la santé infantile et du développement humain Eunice Kennedy Shriver à Bethesda, Maryland, qui fait partie des National Institutes of Health des États-Unis, ont fait valoir<sup>12</sup> en février que « les personnes enceintes et allaitantes ne devraient pas être protégées contre la participation à la recherche, mais devraient plutôt être protégé par la recherche ».

La crainte que ce groupe soit oublié est ce qui a motivé en premier lieu Afshar à lancer sa collaboration. « Les femmes enceintes sont sérieusement exclues des études. Et si nous ne faisons pas la recherche pour répondre à ces questions, personne d'autre ne le fait. »

## References

1. MERTZ, D., LO, C. K.-F., LYTUVYN, L., ORTIZ, J. R. & LOEB, M. BMC INFECT. DIS. 19, 683 (2019).
2. RASMUSSEN, S. A., JAMIESON, D. J. & UYEKI, T. M. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 207, S3–S8 (2012).

3. CHEN, H. ET AL. LANCET 395, 809–815 (2020).
4. ALLOTEY, J. ET AL. BR. MED. J. 370, m3320 (2020).
5. ZAMBRANO, L. D. ET AL. MORB. MORTAL. WKLY. REP. 69, 1641–1647 (2020).
6. MULLINS, E. ET AL. ULTRASOUND OBSTET. GYNECOL. [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/UOG.23619](https://doi.org/10.1002/uog.23619) (2021).
7. EDLOW, A. G. ET AL. JAMA NETW. OPEN 3, E2030455 (2020).
8. FLAHERMAN, V. J. ET AL. CLIN. INFECT. DIS. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/CID/CIAA1411](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1411) (2020).
9. FLANNERY, D. D. ET AL. JAMA PEDIATR. [HTTPS://DOI.ORG/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.0038](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038) (2021).
10. ATYEO, C. ET AL. CELL 184, 628–642 (2021).
11. AL-HADDAD, B. J. S. ET AL. JAMA PSYCHIATRY 76, 594–602 (2019).
12. BIANCHI, D. W., KAESER, L. & CERNICH, A. N. J. AM. MED. ASSOC. [HTTPS://DOI.ORG/10.1001/JAMA.2021.1865](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1865) (2021).