

Évaluation des injections de Comirnaty chez les femmes enceintes dans le plan de gestion des risques du fabricant et par l'Agence européenne des médicaments : Injections obligatoires pour les soignants en France

Jérôme Sainton, MD

Ingénieur, Médecin généraliste, Bioéthicien, Cabinet médical " Le Ruisseau ", Reims 51100, France ;
email : dr.jerome.sainton@lilo.org

RÉSUMÉ

L'objectif de cette note est d'analyser l'évaluation de la sécurité de la vaccination des femmes enceintes par Comirnaty dans le plan de gestion des risques (PGR) du fabricant et dans la fiche d'information de l'Agence européenne des médicaments (EMA), et de mesurer l'impact sur les recommandations qui ont conduit à l'obligation de vaccination des femmes enceintes par Comirnaty.

la vaccination des femmes enceintes, des soignants et des professionnels de santé en France.

L'évaluation de cette sécurité s'est déroulée en deux phases. Dans la première phase, qui s'est déroulée de fin 2020 à début 2022, le profil de sécurité du vaccin n'était pas connu chez les femmes enceintes. Dans la seconde phase, qui s'est déroulée à partir de début 2022, le PGR et l'EMA rapportent des données considérées comme rassurantes pour l'innocuité à court terme, mais limitées. La sécurité à long terme reste encore inconnue. Le RMP est prudent et suggère que l'injection intentionnelle chez les femmes enceintes restera limitée.

L'analyse détaillée de la gestion des risques par le fabricant, l'EMA et les autorités françaises révèle, à des degrés divers, un manque de rigueur. L'EMA a ignoré certains éléments de prudence maintenus par le fabricant, tandis que ce dernier a laissé s'éteindre le seul véritable essai clinique susceptible de déterminer une éventuelle balance bénéfices-risques. De plus, la seule étude a été limitée au troisième trimestre de la grossesse. Les autorités françaises ont recommandé l'injection obligatoire des femmes enceintes, des soignants et des professionnels de santé alors que le fabricant et l'EMA ne pouvaient apporter aucune garantie.

Mots-clés : *Comirnaty, lignes directrices, vaccin à ARNm COVID, vaccination obligatoire pendant la grossesse, analyse des risques et des bénéfices,*

Introduction

L'enquête du groupe de contrôle sur les Américains non vaccinés a récemment soulevé des inquiétudes quant à la sécurité de la vaccination en général, en particulier chez les femmes enceintes. Bien qu'elle se fonde exclusivement sur des données issues de rapports

L'étude de Garner, qui s'appuie sur les données recueillies auprès des personnes concernées, d'un parent ou d'un tuteur légal, fait état d'une augmentation du risque de 697 % pour au moins un trouble ou une maladie chronique plus tard dans la vie après que la mère de la personne a été exposée pendant la grossesse à un ou plusieurs vaccins (Garner, 2022). Bien que l'étude de Garner soit sujette à un "biais d'autosélection" (Tripepi, et al., 2010), elle nous rappelle que les femmes enceintes et leurs enfants à naître constituent un groupe spécifique et vulnérable. population dans des contextes médicaux. Romero et al. (2023) le soulignent :

La croissance et le développement normaux étant un processus qui commence dès la conception et se poursuit pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte, les effets néfastes des toxines et des facteurs génétiques corrupteurs peuvent se manifester tout au long de la vie (p. 902).

La vaccination contre le COVID-19, en soi, est sans précédent, à la fois dans sa relation avec ce type de virus (Totura & Bavari, 2019) et dans l'introduction d'innovations technologiques qui n'ont pas encore été testées pour des utilisations à grande échelle chez l'homme (Seneff & Nigh, 2021 ; Nance & Meier, 2021). Pour ces raisons et en raison du nombre limité ou de l'absence totale d'études sur la balance bénéfices-risques, il est impossible de dire avec certitude à l'heure actuelle dans quelle mesure Comirnaty peut être ou ne pas être sûr. Cela reste à déterminer, au moins en effectuant des analyses de la mortalité toutes causes confondues en fonction du statut vaccinal, de la tranche d'âge et des facteurs de risque. Néanmoins, les résultats de certaines études menées auprès des populations les plus jeunes (Bardosh et al., 2022 ; Chiu et al., 2023 ; Mansanguan et al., 2022 ; Sun et al., 2022), ou celles analysant son impact sur les fonctions reproductives (Gat et al., 2022 ; Laganà et al., 2022) ne sont pas de bon augure.

En France, si elles étaient soignantes ou travaillaient dans les professions de santé, les femmes enceintes ont été soumises à des injections obligatoires contre le SRAS-CoV-2 depuis l'été 2021. La plupart d'entre elles ont reçu le vaccin Comirnaty (BNT162b2) de Pfizer - dont la biochimie a récemment été examinée par Segalla (2023).

L'objectif de cette note est d'analyser les éléments relatifs à l'évaluation de la sécurité de la vaccination des femmes enceintes avec Comirnaty en fonction des sources suivantes et de leur évolution dans le temps :

- dans le plan de gestion des risques (PGR) du fabricant Pfizer (§ 1) ;
- dans la fiche ad hoc de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (§ 2) ;
- et dans les recommandations qui, en France, ont conduit à la vaccination obligatoire des femmes enceintes, des soignants et des professionnels de santé (§ 3).

1. Plan de gestion des risques de Pfizer

Le PGR est disponible sur le site web de l'EMA (Pfizer, n.d.). Dans chacune de ses versions, le PGR examine la question de la sécurité de la vaccination des femmes enceintes à trois niveaux : essai clinique spécifique ; études de sécurité en vie réelle ; informations manquantes et impact sur la balance bénéfices-risques (voir **tableau 1** ; Pfizer, 2020, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d, 2022a, 2022b, 2022c).

ESSAIS CLINIQUES ET ÉTUDES EN SITUATION RÉELLE

L'essai clinique dédié spécifiquement aux injections chez les femmes enceintes débute au second

semestre 2021. Il s'agit d'une "étude de phase 2/3 visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité [du produit BNT162b2] chez des femmes enceintes en bonne santé" (Pfizer, [2021b](#), [2021c](#), [2021d](#), [2022a](#), [2022b](#), [2022c](#)) et à "décrire la sécurité de l'immunisation maternelle chez les nourrissons nés de participantes maternelles allaitantes vaccinées [...] pendant la grossesse" (Pfizer, [2021c](#), [2021d](#), [2022a](#), [2022b](#), [2022c](#)). Dans sa présentation générale, cet essai est dit

"pour explorer les conséquences négatives inattendues [de la vaccination maternelle] pour l'embryon ou le fœtus" (Pfizer, 2021d, 2022a, 2022b, 2022c).[†] L'essai devait inclure "environ 4 000 femmes enceintes de 24 à 34 semaines de gestation [...] randomisées dans un rapport 1:1 entre le vaccin et le placebo" (Pfizer, 2021b, 2021c).

La version de février 2022 nous apprend que "le recrutement des participantes [...] a été interrompu le 25 octobre 2021 en raison des difficultés de recrutement résultant des recommandations mondiales pour la vaccination par COVID-19 chez les femmes enceintes". Au final, seul "un total de 348 (209 en phase 2 et 139 en phase 3) femmes enceintes âgées de 24 à 34 semaines de gestation ont été randomisées dans un rapport 1:1 entre le vaccin et le placebo" (Pfizer, 2022a). Le rapport de l'étude est le suivant échéant le 30 avril 2023.

En plus de cet essai clinique, le PGR indique qu'il sera possible de s'appuyer sur des études observationnelles en vie réelle. Ces études, au nombre de trois (Pfizer, 2020), puis de quatre (Pfizer, 2021c), et enfin de cinq (Pfizer, 2022a), sont toujours en cours (Pfizer, 2022c, n.d.).

INFORMATIONS MANQUANTES - IMPACT RISQUE-BÉNÉFICE

Jusqu'au début de l'année 2022, le PGR indique que "*le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu* chez les femmes enceintes ou allaitantes" mais qu'"il peut y avoir des femmes enceintes qui choisissent de se faire vacciner malgré le manque de données de sécurité" [mes italiques ici et dans tout ce qui suit] (Pfizer, 2020, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d). Quelques mois plus tôt (c'est-à-dire avant la publication de novembre 2021), le PGR indiquait encore qu'"on ne sait pas si la vaccination maternelle avec le vaccin à ARNm COVID-19 aurait des conséquences négatives inattendues sur l'embryon" ou du fœtus" (Pfizer, 2020, 2021a, 2021b, 2021c).

À partir de la version de février 2022, le RMP indique que, bien que "le profil de sécurité du vaccin ne soit pas encore totalement connu chez les femmes enceintes ou allaitantes", "l'expérience post-commercialisation chez les femmes enceintes est toutefois disponible" (Pfizer, 2022a, 2022b, 2022c). Il maintient sa recommandation de septembre 2021 selon laquelle l'administration de Comirnaty pendant la grossesse "ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus" (Pfizer, 2021c, 2021d, 2022a, 2022b, 2022c).

Dans toutes les versions de décembre 2020 à aujourd'hui, le PGR considère les femmes enceintes comme "une population *vulnérable*", que "la surveillance de l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes est *essentielle*" et qu'"il est important d'obtenir un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment de la vaccination ou autour de cette date afin de pouvoir évaluer toute conséquence négative potentielle sur la grossesse". En tout état de cause, elle s'attend à ce que la *vaccination intentionnelle* des femmes enceintes soit "probablement *très limitée*" (Pfizer, 2020, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d, 2022a, 2022b, 2022c).

COMMENTAIRES

Les éléments relatifs à l'essai clinique soulèvent quelques questions. Premièrement, l'objectif déclaré de "décrire la sécurité de l'immunisation maternelle chez les nourrissons nés de mères allaitantes vaccinées

avec le vaccin prophylactique COVID-19 mRNA pendant la grossesse" est-il tout à fait conforme à l'objectif global de l'essai clinique ?

† Il peut être utile ici de garder à l'esprit les résultats de Garner concernant les conséquences à long terme des vaccinations maternelles pendant la grossesse. Dans cette enquête, les produits vaccinaux traditionnels utilisés avant 2020 étaient, selon les résultats de Romero et al. (2023)

l'examen des dossiers d'effets indésirables attribués aux produits COVID-19, beaucoup moins susceptibles de causer des dommages aux femmes enceintes ou à leurs bébés en gestation.

"explorer les conséquences négatives inattendues [de la vaccination maternelle] pour l'embryon ou le fœtus" ? Plus important encore, comment peut-on "explorer les conséquences négatives inattendues pour l'embryon ou le fœtus" et, plus largement, comment peut-on le faire en ce qui concerne les 1er et 2ème trimestres, si les seules femmes enceintes participant à cet essai sont déjà "entre 24 et 34 semaines de gestation", c'est-à-dire dans leur 3ème^d trimestre ?

D'autre part, comment espérer une puissance suffisante dans un tel essai avec 4.000 participants, alors que l'étude pivot, onze fois mieux fournie, s'est révélée incapable de démontrer l'efficacité de l'injectable Comirnaty contre le risque d'effets indésirables sévères ? Pourtant, Fraiman et al. (2022) ont constaté qu'il était possible de calculer un rapport bénéfice-risque *défavorable* en mettant en balance les hospitalisations COVID évitées par la vaccination et les effets secondaires graves provoqués par les injections. Et comment expliquer que les fabricants n'aient pas anticipé les difficultés qui les ont finalement contraints à réduire de onze fois la taille de l'échantillon de l'essai (soit une taille d'échantillon environ 125 fois inférieure à celle de l'étude pivot) ?

malgré son importance "critique" ?

En ce qui concerne les informations manquantes et leur impact sur l'estimation de la balance bénéfices-risques, le RMP mentionne la disponibilité de "l'expérience post-commercialisation chez les femmes enceintes" à partir de début 2022. Le RMP se réfère ici à une analyse des données de pharmacovigilance américaines par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), qui est rassurante, notamment en ce qui concerne le risque de fausse couche précoce "spontanée" (Shimabukuro et al., 2021b). Mais cette étude, qui présente de nombreuses limites, a été jugée comme devant être corrigée trois mois plus tard après la publication : en particulier, elle *ne disait rien de* l'impact de la Comirnaty sur le risque de fausse couche spontanée précoce (Brock & Thornley, 2021 ; NEMJ ed., 2021 ; Shimabukuro et al., 2021a, 2021b).

2. Fiche d'information de la Commission de l'EMA

La fiche d'information de l'EMA sur Comirnaty comporte un paragraphe intitulé "§ Les femmes enceintes ou allaitantes peuvent-elles être vaccinées avec Comirnaty [EMA, n.d.] ?" Ce document a fait l'objet de multiples modifications (voir **tableau 2** ; EMA, 2020, 2021b, 2022b, 2022c, 2022d).

LES FEMMES ENCEINTES PEUVENT-ELLES ÊTRE VACCINÉES AVEC COMIRNATY ?

Jusqu'en février 2022, l'EMA indiquait que " les données sur l'utilisation de Comirnaty pendant la grossesse sont *très limitées* " (EMA, 2020) puis " *limitées* " (EMA, 2021b) et que " la décision d'utiliser ou non le vaccin chez les femmes enceintes doit être prise en *étroite concertation avec un professionnel de santé* après avoir pris en compte les bénéfices et les risques " (EMA, 2020, 2021b).

Début 2022, l'EMA a publié un mémorandum basé sur des données qui, bien qu'encore limitées, ont été considérées comme rassurantes sur la vaccination COVID des femmes enceintes (EMA, 2022a).

À partir de mars 2022, le paragraphe correspondant de la fiche d'information de l'EMA sur Comirnaty indiquera que "Comirnaty *peut être utilisé* pendant la grossesse" (EMA, 2022b, 2022c, 2022d).

COMMENTAIRES

Les données sur lesquelles l'EMA a fondé sa déclaration au début de l'année 2022 proviennent principalement d'études d'observation.

Parmi celles-ci, la seule étude prospective (Kachikis et al., 2021) a utilisé un échantillon de petite taille, très peu de sujets témoins, et s'est appuyée sur l'autodéclaration des symptômes, des anomalies, etc.

Toutes les autres étaient descriptives ou rétrospectives et, à deux exceptions près (voir ci-dessous), extrêmement limitées : en raison, d'une part, de leur méthodologie et, d'autre part, du petit nombre de sujets et du mode de collecte des informations (bases de données automatisées sans vérification clinique, recrutement volontaire, collecte de données par questionnaire auto-administré, etc.) L'étude post-commercialisation référencée

dans le PGR de Pfizer mentionné ci-dessus est l'une de ces références de l'EMA. De ces études, on peut dire qu'elles n'ont pas détecté de signal de sécurité, mais aussi qu'ils n'ont pas été conçus pour le faire.

Deux études menées à partir de la *base de données Vaccine Safety Datalink* (construite à partir de celles des CDC et de plusieurs systèmes de santé américains) se distinguent par le fait qu'elles ont pu engager un nombre substantiel de personnes issues d'une large population. Ces données sont rassurantes, mais elles sont néanmoins soumises à des limites inhérentes à la méthodologie, comme le soulignent les auteurs (Kharbanda et al., 2021 ; Lipkind, 2022). Les deux études s'appuient également sur la même source de données. La fiabilité de la source de données doit être vérifiée, notamment en ce qui concerne la catégorisation du statut vaccinal. Une analyse indépendante d'une base de données similaire au Royaume-Uni, par exemple, a révélé un important biais de catégorisation (Neil et al., 2022).

En tout état de cause, le niveau de sécurité de la vaccination chez les femmes enceintes doit être rapporté au niveau de protection qu'elle confère selon le principe du respect de la balance bénéfice-risque pour l'individu impacté. Aucune des références de l'EMA ne semble prendre en compte ce principe. Cependant, l'une des références de l'EMA (UK Health Security Agency, 2021) fait référence à une étude intéressante qui, bien que n'ayant pas été conçue pour répondre à ce besoin, permet une approche indirecte (Stock et al., 2022). Elle permet de déduire que, pour la plupart des femmes enceintes (sans facteurs de risque) et dans le contexte actuel, la détermination d'une balance bénéfices-risques indubitablement favorable impliquerait une sécurité quasi totale et absolue et, pour le démontrer, il faudrait une méthodologie qu'aucune des études référencées par l'EMA n'est en mesure de fournir (voir **annexe**).

Enfin, et ce n'est pas un hasard, toutes ces estimations concernent la sécurité à court terme. La sécurité à long terme de la vaccination Comirnaty pendant la grossesse est totalement inconnue (voir également Romero et al., 2023) dans ce journal où ils soulignent l'impact à long terme sur le développement de certaines expositions toxiques précoces). Il convient de noter que le produit Comirnaty a été exempté de toute étude préclinique de génotoxicité.

3. Impact de la vaccination obligatoire des soignantes et des autres professionnels de la santé en France

Début avril 2021 en France, le *Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale* a étendu la vaccination contre le COVID à toutes les femmes enceintes, quels que soient leurs facteurs de risque individuels (COSV, 2021a). Fin juillet 2021, il précise qu'il n'y a pas de raison de ne pas réaliser cette vaccination au cours du premier trimestre de la grossesse (COSV, 2021b). L'avis d'avril 2021 était censé établir la sécurité de la vaccination chez les femmes enceintes sur la base de deux articles (Male, 2021 ; Rasmussen & Jamieson,

2021) qui affirmaient sa sécurité en rapportant l'absence de signal de sécurité : (1) dans l'étude

l'étude préclinique du fabricant sur les animaux (21 naissances de rats injectés[†]), dans de rares cas de femmes enceintes enrôlées par inadvertance dans l'étude pivot du fabricant, et dans le cadre de la pharmacovigilance passive, principalement aux États-Unis, où environ 20 000 femmes enceintes ont été vaccinées à l'époque. L'avis rendu plus tard, en juillet 2021, était simplement l'agence gouvernementale l'a affirmé sans citer d'études de référence à l'appui de ses dires.

La Haute autorité de santé, pour sa part, a déclaré début mars 2021 "que l'administration des vaccins COVID-19 chez la femme enceinte n'était pas contre-indiquée" et qu'elle "devait être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportaient sur les risques pour la mère et le fœtus" (HAS, 2021a). Cependant, à ma connaissance, l'agence n'a pas réexaminé la question par la suite.

En particulier, à partir de l'été 2021, aucune restriction ni même mention n'est faite des femmes enceintes dans les avis sur la vaccination obligatoire des personnels de santé (HAS, 2021b, 2021c, 2022).

Pourtant, au printemps et à l'été 2021, le PGR affirmait encore catégoriquement que "le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez les femmes enceintes ou allaitantes" (Pfizer, 2021b), tandis que l'EMA avait écrit plus tôt que "les données sur l'utilisation de Comirnaty pendant la grossesse sont très limitées" (EMA, 2020). Aussi surprenant que cela puisse paraître, les deux agences envisageaient la vaccination des femmes enceintes "malgré l'absence de données de sécurité" (Pfizer, 2021b). Mais une telle exigence ne sera formalisée, par le PGR, qu'à partir de septembre 2021, et à condition que l'administration de Comirnaty pendant la grossesse "ne soit envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus" (Pfizer, 2021c), et dans le cas de ce dernier, "en étroite consultation avec un professionnel de santé après avoir pris en compte les bénéfices et les risques" (EMA, 2020, 2021b).

Comme nous l'avons vu, ce n'est qu'à partir du début de l'année 2022 que l'EMA est passée (non sans de sérieuses limites) de l'exception à la règle permettant une permission généralisée : elle a écrit explicitement pour la première fois que "Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse" (EMA, 2022b). Le fabricant, pour sa part Toutefois, en 2022, elle continuera à recommander que son produit "ne soit pris en compte que [pendant] la grossesse] lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus" et continuerait à prédire "une vaccination intentionnelle probablement très limitée des femmes enceintes" (2021c, 2021d, 2022a, 2022b, 2022c).

Conclusion

Conformément à l'art médical le plus élémentaire, le PGR considère que les femmes enceintes constituent "une population vulnérable" et que "la surveillance de la sécurité des vaccins chez [elles] est essentielle" (Pfizer, n.d.). Au minimum, donc, la balance bénéfico-risque individuelle de la vaccination Comirnaty chez les femmes enceintes doit être déterminée.

Dans le PGR et dans la fiche d'information de l'EMA, l'évaluation de la sécurité de la vaccination des femmes enceintes avec Comirnaty s'est déroulée en deux phases, autour des mois charnières de février-mars 2022. Au cours de la première période, qui s'étend de fin 2020 à début 2022, la sécurité ne peut pas être garantie ; le PGR est très clair sur le fait que

"le profil de sécurité du vaccin *n'est pas* connu chez les femmes enceintes ou allaitantes" (Pfizer, 2020, 2021a,

‡ La fertilité et la toxicité pour la reproduction ont été testées chez le rat. Les rats injectés ont présenté 2,4 fois plus d'avortements préimplantatoires spontanés que les rats non injectés, un signal qui n'a pas été jugé préoccupant car le taux de perte se situait dans la fourchette des données de contrôle historiques. Il en va de même pour certaines anomalies congénitales constatées chez la progéniture. Les 21 petits nés de rats injectés ont été euthanasiés à l'âge de 21 jours (EMA, 2021a, p. 50).

2021b, 2021c, 2021d). Au cours de la deuxième période, à partir de début 2022, le RMP et l'EMA rapportent des données qui, bien que limitées, sont considérées comme rassurantes quant à la sécurité à court terme. Ces données sont limitées : ni le PGR ni l'EMA ne sont en mesure de fournir une estimation quantifiée de la balance bénéfices-risques. C'est pourtant ce qu'exigent les afin de se conformer à la recommandation actuelle du fabricant selon laquelle l'utilisation de Comirnaty pendant la grossesse "ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus" (Pfizer, n.d.). Ceci est d'autant plus vrai que la sécurité à long terme est encore inconnue. Logiquement, le PGR prévoit donc encore "une vaccination intentionnelle probablement très limitée des femmes enceintes" (Pfizer, n.d.).

L'analyse détaillée de la gestion des risques par le fabricant et l'agence européenne de sécurité révèle un manque de rigueur. L'EMA a négligé certains éléments de prudence maintenus par le fabricant, tandis que ce dernier a laissé échouer le seul véritable essai clinique capable de déterminer une balance bénéfice-risque individuelle. Par ailleurs, si un tel essai avait été mené comme prévu, il n'était de toute façon pas conçu pour fournir une évaluation satisfaisante de la sécurité pendant la grossesse puisque les premier et deuxième trimestres étaient exclus et que la taille de l'échantillon était réduite à un niveau qui aurait rendu les inférences raisonnables à la population non informatives. En ce qui concerne la recommandation des autorités françaises de vacciner toutes les femmes enceintes, en particulier dans le cas des injections obligatoires de COVID-19 pour tous les soignants et professionnels de la santé (y compris ceux qui se trouvent être des femmes enceintes), la décision a été prise à un moment où le fabricant et l'EMA ne pouvaient pas fournir de garanties et ne l'ont pas fait.

Conflits d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Avis de non-responsabilité

Les informations figurant sur le site web et dans l'**IJVTPR** ne constituent pas un diagnostic, un traitement recommandé, une prévention ou un remède pour toute condition humaine ou procédure médicale à laquelle il peut être fait référence d'une manière ou d'une autre. Les utilisateurs et les lecteurs qui peuvent être des parents, des tuteurs, des soignants, des cliniciens ou des proches de personnes touchées par des états morbides, des procédures ou des protocoles auxquels il peut être fait référence, doivent faire preuve de discernement en ce qui concerne les applications spécifiques. Les auteurs, les éditeurs et les personnes associées à quelque titre que ce soit au site web et/ou à la revue déclinent toute responsabilité envers toute personne ou entité pour tout préjudice, perte financière, blessure physique ou autre sanction pouvant découler de l'utilisation ou de l'application, dans quelque contexte que ce soit, des informations, conclusions, résultats de recherche, opinions, erreurs ou déclarations figurant sur le site web ou dans l'**IJVTPR**. Le matériel présenté est offert gratuitement à tous les utilisateurs qui souhaitent l'examiner, mais la manière dont ils choisissent d'en appliquer une partie quelconque relève de la seule responsabilité du spectateur/utilisateur. Si le matériel est cité ou reproduit, les utilisateurs sont priés de citer la source/l'auteur et de se conformer aux exigences non commerciales, sans dérivés, de la [licence Creative Commons 4.0 NC ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ou de toute autre licence ayant préséance sur celle-ci.

Annexe :

Approche indirecte de la balance bénéfice-risque individuelle à court terme de la vaccination chez les femmes enceintes

Dans le cas spécifique des femmes enceintes, le fabricant insiste sur le fait que l'administration de Comirnaty pendant la grossesse "ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus" (Pfizer, [n.d.](#)). En d'autres termes : sous les conditions strictes d'une balance bénéfice-risque individuelle positive et certaine.

L'une des références de l'EMA est basée sur une étude qui pourrait nous permettre d'approcher indirectement cet équilibre, du moins à court terme. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective réalisée par Stock et al. sur les bénéfices de la vaccination des femmes enceintes en Écosse dans les dix mois suivant le lancement de la vaccination. Dans cette étude, les auteurs ont cherché à évaluer l'impact du COVID et de la vaccination sur près de 150 000 grossesses (80 000 naissances au moment où l'analyse a été réalisée). Sur ces 150 000 grossesses, le COVID a été associé à l'hospitalisation de 800 femmes enceintes, dont 100 en soins intensifs (l'une d'entre elles est décédée), tandis que 19 décès périnataux sont survenus dans le mois suivant une infection par le COVID. Sur l'ensemble de ces événements graves, les femmes enceintes vaccinées sont apparues très protégées, avec une efficacité vaccinale relative comprise entre 91% et 98%, voire 100% (Stock et al., [2022](#)).

Le calcul de cette efficacité relative est certainement critiquable. Non seulement il s'agit d'événements *associés* et non *causés par* COVID, mais le calcul de l'efficacité du vaccin est également sujet à des biais importants, entre autres :

- biais d'évaluation : les sujets non vaccinés étant considérés comme plus à risque que les sujets vaccinés, ils ont tendance à être plus souvent hospitalisés que leurs homologues (une partie de l'efficacité du vaccin provient de son présupposé, une tendance que j'ai observée dans ma pratique en tant que médecin) ; - biais d'évaluation : les sujets non vaccinés sont considérés comme plus à risque que les sujets vaccinés. médecin de terrain) ;
- biais de classification : dans cette étude, les sujets vaccinés qui ont reçu leur première dose au cours des trois semaines précédant l'infection sont classés comme non vaccinés, de sorte qu'un certain nombre d'événements concernant les vaccinés seront faussement attribués aux non vaccinés - un biais potentialisé par la coïncidence des événements suivants le début de la campagne de vaccination des femmes enceintes lors de l'épidémie du Delta (Stock et al.....), [2022](#), fig.3), et exacerbée par le phénomène probable de sensibilisation à la maladie dans les deux semaines suivant la première injection (Cunningham, [2021](#) ; Doshi, [2020](#), [2021a](#), [2021b](#) ; Lopez Bernal et al., [2021](#) ; Moustsen-Helms et al., [2021](#) ; Public Health Ontario, [2021](#), p. 4) ;

- biais de confusion : les événements sont comparés sans ajustement des facteurs socio-économiques, un biais particulièrement critique pour la mortalité périnatale.

Les deux derniers pourraient suffire à expliquer les différences observées, compte tenu de leur ordre de grandeur. Pour neutraliser ces différents biais, et avoir une idée directe, in fine, de la balance bénéfices-risques à court terme

de la vaccination des femmes enceintes à cette époque, il aurait été nécessaire de comparer l'incidence des événements objectifs de cette étude (mortalité des femmes enceintes, mortalité périnatale), toutes causes confondues, selon une analyse multivariée rigoureuse, et en fonction d'un statut vaccinal correctement catégorisé.

Cependant, acceptons le calcul de l'efficacité relative sur les événements graves dans cette étude. Même en faisant abstraction des mises en garde ci-dessus, il est important de transposer cette efficacité en efficacité absolue. Ainsi, par approximation (l'idée étant ici d'identifier des ordres de grandeur), la vaccination aurait offert une réduction réelle du risque d'environ 0,5% sur le risque d'hospitalisation, 0,05% sur le risque d'entrée en soins intensifs, 0,01% sur le risque de décès périnatal et 0,001% sur le risque de décès maternel. Abstraction faite des différents biais, il s'agirait au mieux de mesurer un bénéfice réel mais extrêmement modeste de la vaccination. Ce bénéfice serait d'autant plus modeste que les résultats de cette cohorte nationale ne font pas de distinction entre des sujets plus particulièrement à risque et d'autres moins à risque où le bénéfice ne serait quantifiable que chez les premiers. De plus, l'étude a été réalisée à une époque où l'efficacité vaccinale était la meilleure, où les variants circulants (alpha et delta) étaient les plus dangereux et où l'immunité naturellement acquise dans la population était supposée encore modeste. Le contexte Omicron, cependant, a inversé ces deux points, réduisant encore davantage tout bénéfice possible.

Nous pouvons donc, indirectement, avoir une idée du niveau de sécurité requis pour la vaccination des femmes enceintes, ainsi que du niveau de qualité du plan expérimental censé l'évaluer, afin que la balance bénéfice-risque (à court terme) reste favorable. Face à un risque de maladie et à un bénéfice thérapeutique faibles (à peine quantifiables), il faut garantir une sécurité quasi absolue, ce qui nécessite un plan d'évaluation d'une ampleur et d'une rigueur bien supérieures à celles des études actuellement disponibles. En effet, posons pour un traitement le bénéfice d'une réduction du risque absolu de l'ordre de 0,01%. Pour avoir 95% de chance de détecter 1 risque de dommage grave du même ordre (0,01%) lié à ce traitement, il faudrait un essai randomisé de 30 000 sujets dans le groupe recevant ledit traitement (Onakpoya, 2018). Et un tel protocole, déjà ambitieux, ne serait pas concluant, l'identification d'un seul cas étant insuffisante pour établir une relation de cause à effet.

Tableaux

TABLEAU 1 : PLAN DE GESTION DES RISQUES DE COMIRNATY (PFIZER) - ÉVOLUTION DES PARAGRAPHES RELATIFS À LA VACCINATION PENDANT LA GROSSESSE

§ Essais cliniques chez les femmes enceintes

Pfizer (version)	AEM (mis en ligne)	Éléments nouveaux ou modifiés d'une version à l'autre
---------------------	--------------------------	---

Version n° 1.0 (Pfizer, 2020) 21/12/2020	Mars 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusion de l'étude clinique pivot "Femmes enceintes ou allaitantes : Raison de l'exclusion : Pour éviter l'utilisation dans une population vulnérable. / Est-il considéré comme une information manquante ? Oui. / Justification : On ne sait pas si la vaccination maternelle avec le vaccin à ARNm COVID-19 aurait des conséquences négatives inattendues pour l'embryon ou le fœtus." (p.58) • Activités supplémentaires de pharmacovigilance en cours et prévues "C4591015 Prévu / [pays] Non disponible / Étude clinique prévue pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité chez les femmes enceintes qui reçoivent le vaccin ARNm COVID-19 / Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Soumission du projet de protocole : 28-Feb-2021
		Soumission du CSR final : 30 avril 2023" (p.89)
Version n° 1.1 (Pfizer, 2021a) 17/03/2021	Mai 2021	<i>pas de changement</i>
Version n° 2.0 (Pfizer, 2021b) 29/04/2021	Juin 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux essais cliniques (nouvel élément) "C4591015 : Étude de phase 2/3 visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin candidat à ARN contre le SRAS-CoV-2 (BNT162b2) contre COVID-19 chez des femmes enceintes en bonne santé âgées de 18 ans et plus. Environ 4000 femmes enceintes à 24 à 34 semaines de gestation sont randomisées dans un rapport 1:1 entre le vaccin et le placebo". (p.28)
Version n° 2.3 (Pfizer, 2021c) 24/09/2021	Novembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Activités de pharmacovigilance supplémentaires en cours et prévues (modification) "C4591015 En cours / [pays] Global / Évaluer la sécurité et l'immunogénicité chez les femmes enceintes. En outre, les objectifs exploratoires comprennent : (a) Décrire la (a) décrire la réponse immunitaire de la mère chez les nourrissons nés de mères allaitantes vaccinées avec le vaccin prophylactique à ARNm COVID-19 pendant la grossesse. (b) Décrire la sécurité de l'immunisation maternelle chez les nourrissons nés de mères allaitantes vaccinées avec le vaccin prophylactique à ARNm COVID-19 pendant la grossesse. Utilisation en la grossesse et l'allaitement. Soumission finale du CSR : 30 avril 2023" (p.119)
Version n° 4.0 (Pfizer, 2021d) 25/11/2021	Décembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusion de l'étude clinique pivot (modification) "Femmes enceintes ou qui allaitent / Raison de l'exclusion : Pour éviter l'utilisation dans un population vulnérable. Peut-on considérer qu'il s'agit d'une information manquante ? Oui. Justification : La vaccination maternelle avec le vaccin ARNm COVID 19 est étudiée dans l'étude C4591015 afin d'explorer les conséquences négatives inattendues pour l'embryon ou le fœtus." (p.84) • Exposition aux essais cliniques (modification) "C4591015 : Étude de phase 2/3, contrôlée par placebo, randomisée, en aveugle, visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du candidat vaccin ARN SARS-CoV-2 (BNT162b2) contre COVID-19 chez des femmes enceintes en

		bonne santé, âgées de 18 ans et plus." (p.39)
Version n° 5.0 (Pfizer, 2022a) 02/2022	Avril 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux essais cliniques (modification) <p>"C4591015 : Étude de phase 2/3, contrôlée par placebo, randomisée, en aveugle, visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du candidat vaccin ARN SARS-CoV-2 (BNT162b2) contre COVID-19 chez des femmes enceintes en bonne santé âgées de 18 ans et plus âgées. Au total, 348 (209 en phase 2 et 139 en phase 3) femmes enceintes âgées de 24 à 34 semaines de gestation ont été randomisées dans un rapport 1:1 entre le vaccin et le placebo. Le recrutement des participantes à l'étude C4591015 a été interrompu le 25 octobre 2021 en raison de [...] à des difficultés de recrutement résultant des recommandations mondiales pour la vaccination contre COVID-19 chez les femmes enceintes et de la disponibilité accrue des vaccins COVID-19. Les participantes déjà inscrites continueront à faire l'objet d'évaluations de suivi jusqu'à la fin de l'étude. planifié". (p.39)</p>
Version n° 7.1 (Pfizer, , 2022b) 09/2022	Septembre 2022	<i>pas de changement</i>
Version n° 9.0 (Pfizer, 2022c, n.d.) 11/2022	Novembre 2022	<i>pas de changement</i>

§ Études non interventionnelles de sécurité post-approbation pendant la grossesse

Pfizer (version)	AEM (mis en ligne)	Éléments nouveaux ou modifiés d'une version à l'autre
Version n° 1.0 (Pfizer, 2020) 21/12/2020	Mars 2021	"Il est prévu que l'utilisation initiale pendant la grossesse soit soumise aux recommandations des autorités sanitaires locales concernant les personnes à vacciner et que la vaccination intentionnelle des femmes enceintes soit très limitée. proviendra de 3 des études de sécurité en situation réelle (C4591010, C4591011 et ACCESS/VAC4EU). Le demandeur d'autorisation de mise sur le marché (MAA) reconnaît que la surveillance de la sécurité des vaccins chez les femmes enceintes est essentielle" (p.80).

Version n° 1.1 (Pfizer, 2021a) 17/03/2021	Mai 2021	<i>pas de changement</i>
Version n° 2.0 (Pfizer, 2021b) 29/04/2021	Juin 2021	<i>pas de changement</i>
Version n° 2.3 (Pfizer, 2021c) 24/09/2021	Novembre 2021	mention d'une 4 ^{ème} étude en vie réelle en cours
Version n° 4.0 (Pfizer, 2021d) 25/11/2021	Décembre 2021	<i>modification</i> : "MAA [demandeur d'autorisation de mise sur le marché]" > "MAH [titulaire d'autorisation de mise sur le marché]" .
Version n° 5.0 (Pfizer, 2022a) 02/2022	Avril 2022	mention d'une 5 ^{ème} étude en vie réelle en cours
Version n° 7.1 (Pfizer, , 2022b) 09/2022	Septembre 2022	<i>pas de changement</i>
Version n° 9.0 (Pfizer, 2022c, n.d.) 11/2022	Novembre 2022	<i>pas de changement</i>

§ Informations manquantes - impact sur les risques et les bénéfices

Pfizer (version)	AEM (mis en ligne)	Éléments nouveaux ou modifiés d'une version à l'autre
Version n° 1.0 (Pfizer, 2020) 21/12/2020	Mars 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Risques jugés importants pour être inclus dans la liste des problèmes de sécurité du PGR <p>"Information manquante : Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement / Impact bénéfice/risque : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion de l'étude clinique pivot. En conséquence, le profil de sécurité du vaccin maternel n'est pas connu. L'impact de COVID-19 sur l'embryon ou le fœtus n'est pas non plus connu. Il est important d'obtenir un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment de l'accouchement ou aux alentours de celui-ci. afin que toute conséquence négative potentielle sur la grossesse puisse être évaluée et mise en balance avec les effets du COVID-19 maternel sur la grossesse". (pp.66-67)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présentation des informations manquantes <p>"Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion de l'étude clinique pivot. Il est possible que des femmes enceintes choisissent de se faire vacciner malgré l'absence d'études cliniques de base. le manque de données sur la sécurité. Il sera important de suivre ces femmes pour connaître les résultats de la grossesse et de l'accouchement. Le moment de la vaccination chez une femme enceinte et la réponse immunitaire qui s'ensuit peuvent avoir des effets favorables ou défavorables sur l'embryon ou le fœtus. Conséquences cliniques de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez la femme et le fœtus pendant la grossesse n'est pas encore totalement comprise et la femme</p>

Version n° 1.1 (Pfizer, 2021a) 17/03/2021	Mai 2021	<i>pas de changement</i>
Version n° 2.0 (Pfizer, 2021b) 29/04/2021	Juin 2021	<i>pas de changement</i>
Version n° 2.3 (Pfizer, 2021c) 24/09/2021	Novembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition de populations particulières incluses ou non dans des programmes de développement d'essais cliniques (<i>nouvel élément</i>) <p>"Femmes enceintes : L'expérience de l'utilisation du vaccin à ARNm COVID-19 chez les femmes enceintes est limitée. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, la parturition ou la période post-natale. développement. L'administration du vaccin ARNm COVID-19 pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus". (p.69)</p>
Version n° 4.0 (Pfizer, 2021d) 25/11/2021	Décembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Risques jugés importants pour être inclus dans la liste des problèmes de sécurité du PGR (<i>modification</i>) <p>"Informations manquantes : Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement / Impact bénéfice-risque : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez la femme enceinte ou allaitante. Cependant, une étude clinique sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 chez les femmes enceintes est en cours (C4591015) ; et 2 études non interventionnelles (C4591009 et C4591011) visant à déterminer si les sous-cohortes concernées, telles que les femmes enceintes, présentent un risque accru d'événements liés à la sécurité après avoir reçu le vaccin COVID-19 (C4591009 et C4591011).</p>
		<p>19 sont approuvés. Il est important d'assurer un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment de la vaccination ou à une date proche, afin que toute conséquence négative potentielle sur la grossesse puisse être évaluée et mise en balance avec les effets du vaccin. COVID-19 maternel sur la grossesse". (p.98)</p>

<p>Version n° 5.0 (Pfizer, 2022a) 02/2022</p>	<p>Avril 2022</p>	<p>• Risques jugés importants pour être inclus dans la liste des problèmes de sécurité du PGR (modification)</p> <p>"Informations manquantes : Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement / Impact bénéfique/risque : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas entièrement connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion initiale de l'étude clinique pivotale.</p> <p>Cependant, l'expérience post-commercialisation chez les femmes enceintes est disponible (Shimabukuro et al., 2021b). En outre, une étude clinique sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 chez les femmes enceintes est en cours (C4591015) ; deux études non interventionnelles (C4591009 et C4591011) visant à évaluer si des sous-cohortes d'intérêt, telles que les femmes enceintes, présentent un risque accru d'événements de sécurité d'intérêt après avoir reçu le vaccin COVID-19, sont prévues et deux autres études non interventionnelles, C4591021 et C4591022, sont en cours. Il est important d'obtenir un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment de la vaccination ou aux alentours, afin que toute conséquence négative potentielle sur la grossesse puisse être évaluée et pesée.</p> <p>contre les effets du COVID-19 maternel sur la grossesse". (p.104)</p> <p>• Présentation des informations manquantes (modification)</p> <p>"Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas encore totalement connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion initiale de l'étude clinique pivot. Il est possible que des femmes enceintes choisissent de se faire vacciner.</p> <p>Il est important de suivre ces femmes pour connaître les résultats de la grossesse et de l'accouchement. Le moment de la vaccination chez une femme enceinte et la réponse immunitaire qui s'ensuit peuvent avoir des effets favorables ou défavorables sur l'embryon/le fœtus. Les conséquences cliniques de l'infection par le SRAS-CoV-2 pour la femme et le fœtus pendant la grossesse ne sont pas encore totalement connues, mais certaines données suggèrent que les femmes enceintes présentent un risque accru de maladie grave et de complications lorsqu'elles sont touchées par le COVID-19. Ces informations doivent être prises en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour les vaccins COVID-19.</p> <p>la vaccination pendant la grossesse". (p.117)</p>
<p>Version n° 7.1 (Pfizer, , 2022b) 09/2022</p>	<p>Septembre 2022</p>	<p>• Risques jugés importants pour être inclus dans la liste des problèmes de sécurité du PGR (modification)</p> <p>"Informations manquantes : Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement / Impact bénéfique/risque : Le profil de sécurité du vaccin n'est pas entièrement connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion initiale de l'étude clinique pivotale.</p> <p>Cependant, l'expérience post-commercialisation chez les femmes enceintes est disponible (Shimabukuro et al., 2021b). En outre, deux études cliniques sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 chez les femmes enceintes sont en cours (C4591009 et C4591015) ; une étude non interventionnelle (C4591011) pour évaluer si des sous-cohortes d'intérêt, telles que les femmes enceintes, présentent un risque accru d'événements de sécurité d'intérêt à la suite de l'administration d'un vaccin COVID-19 à des femmes enceintes.</p> <p>Il est prévu d'administrer le vaccin COVID-19 à des femmes enceintes et deux autres études non interventionnelles, C4591021 et C4591022, sont en cours. Il est important d'obtenir un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment de la vaccination ou aux alentours, afin que toute conséquence négative</p>

		potentielle sur la grossesse puisse être évaluée et mise en balance avec les effets du COVID-19 maternel sur la grossesse. Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) et de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mcg) pendant la grossesse et la période d'allaitement.
		l'alimentation". (p.83)
Version n° 9.0 (Pfizer, 2022c, n.d.) 11/2022	Novembre 2022	<i>pas de changement</i>

TABLEAU 2 : FICHE D'INFORMATION DE LA COMMISSION (EMA) - ÉVOLUTION DU PARAGRAPHE RELATIF À LA VACCINATION PENDANT LA GROSSESSE

Fin décembre 2020 (EMA, 2020)	"Les études animales ne montrent pas d'effets nocifs pendant la grossesse, mais les données sur l'utilisation de Comirnaty pendant la grossesse sont très limitées. Bien qu'il n'y ait pas d'études sur l'allaitement, aucun risque pour l'allaitement n'est attendu. La décision d'utiliser ou non le vaccin chez la femme enceinte doit être prise par le médecin. doivent être prises en étroite collaboration avec un professionnel de la santé, après avoir pris en compte les éléments suivants les avantages et les risques".
Fin novembre 2021 (EMA, 2021b)	"Les études animales ne montrent pas d'effets nocifs pendant la grossesse, mais les données sur l'utilisation de Comirnaty pendant la grossesse sont limitées. Bien qu'il n'y ait pas d'études sur l'allaitement, aucun risque pour l'allaitement n'est attendu. La décision d'utiliser ou non le vaccin chez la femme enceinte doit être prise par le médecin. doivent être prises en étroite collaboration avec un professionnel de la santé, après avoir pris en compte les éléments suivants les avantages et les risques".
Début mars 2022 (EMA, 2022b)	"Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Un grand nombre de données concernant des femmes enceintes vaccinées avec Comirnaty au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse ont été analysées et n'ont pas montré d'augmentation des complications de la grossesse. Bien que les données du premier En ce qui concerne les effets secondaires, le risque de fausse couche est plus limité, mais aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty peut également être utilisé pendant l'allaitement. Les données concernant les femmes qui ont allaité après la

	vaccination n'ont pas montré de risque d'effets indésirables chez les bébés nourris au sein".
Début septembre 2022 (EMA, 2022c)	<p>"Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Un grand nombre de données concernant des femmes enceintes vaccinées avec Comirnaty au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse ont été analysées et n'ont pas montré d'augmentation des complications de la grossesse. Bien que les données du premier</p> <p>En ce qui concerne les effets secondaires, le risque de fausse couche est plus limité, mais aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty peut également être utilisé pendant l'allaitement. Les données concernant les femmes qui ont allaité après la vaccination n'ont pas montré de risque d'effets indésirables chez les bébés allaités. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 chez les femmes enceintes ou allaitantes. Cependant, sur la base des similitudes avec le vaccin original, y compris une sécurité comparable, le</p> <p>Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement".</p>
Fin septembre 2022 (EMA, 2022d , n.d.)	<p>"Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Un grand nombre de données provenant de femmes enceintes</p> <p>vaccinée avec Comirnaty au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse a été vaccinée avec Comirnaty au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse a été vaccinée avec Comirnaty.</p> <p>Les données analysées n'ont pas montré d'augmentation des complications de la grossesse. Bien que les données concernant le premier trimestre de la grossesse soient plus limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty peut également être utilisé pendant l'allaitement. Les données concernant les femmes qui ont allaité après la vaccination n'ont pas montré de risque d'effets indésirables chez les bébés allaités. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation des vaccins adaptés chez les femmes enceintes ou allaitantes.</p> <p>Cependant, en raison de sa similarité avec le vaccin ciblant la souche d'origine, y compris un profil de sécurité comparable, Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. En outre, sur la base des données disponibles pour Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut également être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.</p> <p>la grossesse et l'allaitement".</p>

Références

- Bardosh, K., Krug, A., Jamrozik, E., Lemmens, T., Keshavjee, S., Prasad, V., Makary, M. A., Baral, S. et Høeg, T. B. (2022). Rappels du vaccin COVID-19 pour les jeunes adultes : A risk benefit assessment and ethical analysis of mandate policies at universities. *Journal of Medical Ethics*. <https://doi.org/10.1136/jme-2022-108449>
- Brock, A. R., et Thornley, S. (2021). Spontaneous Abortions and Policies on COVID-19 mRNA Vaccine Use During Pregnancy (Avortements spontanés et politiques sur l'utilisation du vaccin COVID-19 mRNA pendant la grossesse). *Science, Public Health Policy, and the Law*, 4, 130-143. https://cf5e727d-d02d-4d71-89ff-9fe2d3ad957f.filesusr.com/ugd/adf864_2bd97450072f4364a65e5cf1d7384dd4.pdf
- Chiu, S.-N., Chen, Y.-S., Hsu, C.-C., Hua, Y.-C., Tseng, W.-C., Lu, C.-W., Lin, M.-T., Chen, C.-A., Wu, M.-H., Chen, Y.-H., etc.
T., Chien, T.-C. H., Tseng, C.-L., & Wang, J.-K. (2023). Changements des paramètres ECG après le vaccin BNT162b2 chez les élèves de terminale. *European Journal of Pediatrics*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04786-0>
- COSV. (2021a). Avis du 6 avril 2021 : Élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-COVID-19. https://www.mesvaccins.net/textes/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf
- COSV. (2021b). Avis du 21 juillet 2021 : Concernant la vaccination des femmes enceintes au cours du 1er trimestre. https://www.mesvaccins.net/textes/20210721_cosv_vaccination_femmes_enceintes.pdf
- Cunningham, A. S. (2021). Pourquoi les essais du vaccin COVID-19 ne rapportent-ils pas de statistiques pour les 14 premiers jours ? <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n728/rr-0>
- Doshi, P. (2020, 26 novembre). Les vaccins "efficaces à 95 %" de Pfizer et Moderna : soyons prudents et voyons d'abord les données complètes. The BMJ. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/>
- Doshi, P. (2021a, 4 janvier). Pfizer et Moderna's "95% effective" vaccines-We need more details and the raw data. The BMJ. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>
- Doshi, P. (2021b, 5 février). Clarification : Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines-we need more details and the raw data. The BMJ. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarification-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>
- EMA. (n.d.). Comirnaty. Agence européenne des médicaments. Consulté le 20 janvier 2023 sur le site <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- EMA. (2020, 24 décembre). Comirnaty | Agence européenne des médicaments. <https://web.archive.org/web/20201224012625/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- EMA. (2021a). Rapport d'évaluation : Comirnaty (EMA/707383/2020). Agence européenne des médicaments. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EMA. (2021b, 27 novembre). Comirnaty | Agence européenne des médicaments. <https://web.archive.org/web/20211127003600/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- EMA. (2022a, 18 janvier). COVID-19 : Les dernières données de sécurité rassurent sur l'utilisation des vaccins ARNm pendant la grossesse [Texte]. Agence européenne des médicaments. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy>
- EMA. (2022b, 4 mars). Comirnaty | Agence européenne des médicaments. <https://web.archive.org/web/20220304093350/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

- EMA. (2022c, 2 septembre). *Comirnaty* | Agence européenne des médicaments. <https://web.archive.org/web/20220902182626/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- EMA. (2022d, 20 septembre). *Comirnaty* | Agence européenne des médicaments. <https://web.archive.org/web/20220920090940/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- Fraiman, J., Erviti, J., Jones, M., Greenland, S., Whelan, P., Kaplan, R. M. et Doshi, P. (2022). Effets indésirables graves d'un intérêt particulier après la vaccination par l'ARNm COVID-19 dans les essais randomisés chez les adultes. *Vaccine*, 40(40), 5798-5805. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.036>
- Garner, J. (2022). La santé contre le désordre, la maladie et la mort : Les personnes non vaccinées sont incommensurablement en meilleure santé que les personnes vaccinées. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research*, 2(2), 670-686. <https://doi.org/10.56098/ijvtp.v2i2.40>
- Gat, I., Kedem, A., Dviri, M., Umanski, A., Levi, M., Hourvitz, A. et Baum, M. (2022). La vaccination COVID-19 BNT162b2 altère temporairement la concentration du sperme et le nombre total de cellules mobiles chez les donneurs de sperme. *Andrology*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/andr.13209>
- HAS. (2021a). *Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2-Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la COVID-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr
- HAS. (2021b). *Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3277121/fr
- HAS. (2021c). *Avis n° 2021.0052/AC/SEESP du 15 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au projet de loi relatif à l'adaptation de nos outils de gestion de la crise sanitaire*. https://has-sante.fr/jcms/p_3278245/fr
- HAS. (2022). *Avis n°2022.0044/AC/SESPEV du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'obligation de vaccination contre la COVID-19 des professionnels des secteurs sanitaire et médico-social*. https://has-sante.fr/jcms/p_3356224/fr
- Kachikis, A., Englund, J. A., Singleton, M., Covelli, I., Drake, A. L. et Eckert, L. O. (2021). Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Network Open*, 4(8), e2121310. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21310>
- Kharbanda, E. O., Haapala, J., DeSilva, M., Vazquez-Benitez, G., Vesco, K. K., Naleway, A. L. et Lipkind, H. S. (2021). Avortement spontané suite à la vaccination COVID-19 pendant la grossesse. *JAMA*, 326(16), 1629- 1631. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>
- Laganà, A. S., Veronesi, G., Ghezzi, F., Ferrario, M. M., Cromi, A., Bizzarri, M., Garzon, S., & Cosentino, M. (2022). Évaluation des irrégularités menstruelles après la vaccination COVID-19 : Résultats de l'enquête MECOVAC. *Open Medicine*, 17(1), 475-484. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0452>
- Lipkind, H. S. (2022). Réception du vaccin COVID-19 pendant la grossesse et prématurité ou petit âge gestationnel à la naissance - Huit organisations de soins de santé intégrés, États-Unis, 15 décembre 2020-22 juillet 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7101e1>
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., Simmons, R., Cottrell, S., Roberts, R., O'Doherty, M., Brown, K., Cameron, C., Stockton, D., McMenamin, J. et Ramsay M. (2021). Efficacité des vaccins Pfizer-BioNTech et Oxford-AstraZeneca sur les symptômes liés au COVID-19, les hospitalisations et les maladies infectieuses. et la mortalité chez les personnes âgées en Angleterre : Test negative case-control study. *The BMJ*, 373, n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>
- Male, V. (2021). Les vaccins COVID-19 sont-ils sûrs pendant la grossesse ? *Nature Reviews Immunology*, 21(4), Article 4. <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00525-y>

- Mansanguan, S., Charunwatthana, P., Piyaphanee, W., Dechkhajorn, W., Poolcharoen, A. et Mansanguan, C. (2022). Manifestation cardiovasculaire du vaccin COVID-19 à ARNm BNT162b2 chez les adolescents. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed708019>
- Moustsen-Helms, I. R., Emborg, H.-D., Nielsen, J., Nielsen, K. F., Krause, T. G., Mølbak, K., Møller, K. L., Berthelsen, A.-S. N. et Valentiner-Branth, P. (2021). *Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers - a Danish cohort study*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21252200>
- Nance, K. D., et Meier, J. L. (2021). Modifications en cas d'urgence : Le rôle de la N1-Méthylpseudouridine dans les vaccins COVID-19. *ACS Central Science*, 7(5), 748-756. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197>
- Neil, M., Fenton, N., Smalley, J., Craig, C., Guetzkow, J., McLachlan, S., Engler, J., Russell, D. et Rose, J. (2022). Les données officielles de mortalité pour l'Angleterre suggèrent une mauvaise catégorisation systématique du statut vaccinal et une efficacité incertaine de la vaccination COVID-19. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28055.09124>
- NEMJ (2021). Correction : Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*, 385(16), 1536-1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMc210016>
- Onakpoya, I. J. (2018). Les événements indésirables rares dans les essais cliniques : Comprendre la règle de trois. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(1), 6-6. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110885>
- Pfizer. (n.d.). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan*. Consulté le 21 janvier 2023 sur le site https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2020). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 1.0*. https://web.archive.org/web/20210203153702/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2021a). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 1.1*. https://web.archive.org/web/20210505230527/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2021b). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 2.0*. https://web.archive.org/web/20210602082901/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2021c). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 2.3*. https://web.archive.org/web/20211114215356/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2021d). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 4.0*. https://web.archive.org/web/20211218222945/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2022a). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 5.0*. https://web.archive.org/web/20220415130551/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2022b). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 7.1*. https://web.archive.org/web/20220930091217/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Pfizer. (2022c). *Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine)-Risk Management Plan-Version number : 9.0*. https://web.archive.org/web/20221124135059/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
- Santé publique Ontario. (2021). *Cas confirmés de COVID-19 à la suite de la vaccination en Ontario : 14 décembre 2020 au 31 octobre 2021*. <http://web.archive.org/web/20211122182311/https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-epi-confirmed-cases-post-vaccination.pdf>

- Rasmussen, S. A., et Jamieson, D. J. (2021). Grossesse, soins post-partum et vaccination COVID-19 en 2021. *JAMA*, 325(11), 1099-1100. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1683>
- Romero, E., Fry, S., & Hooker, B. (2023). Safety of mRNA injectables administered during the first twenty-four months of the international COVID-19 injection program (Sécurité des produits injectables à base d'ARNm administrés au cours des vingt-quatre premiers mois du programme international d'injection COVID-19). *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research*, 3(1), 891-910. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.70>
- Segalla, G. (2023). Criticité chimico-physique et potentiel toxicologique des nanomatériaux lipidiques contenus dans un produit COVID-19 vaccin ARNm. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research*, 3(1), 787-817. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.68>
- Seneff, S. et Nigh, G. (2021). Pire que la maladie ? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research*, 2(1), 38-79. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v2i1.23>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., ... Meaney-Delman, D. M. (2021a). *Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons (publication originale)*. <https://web.archive.org/web/20210904040636/https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104983?articleTools=true>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., ... Meaney-Delman, D. M. (2021b). Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons (Résultats préliminaires de l'innocuité du vaccin COVID-19 à ARNm chez les personnes enceintes). *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2273- 2282. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Stock, S. J., Carruthers, J., Calvert, C., Denny, C., Donaghy, J., Goulding, A., Hopcroft, L. E. M., Hopkins, L., McLaughlin, T., Pan, J., Shi, T., Taylor, B., Agrawal, U., Auyeung, B., Katikireddi, S. V., McCowan, C., Murray, J., Simpson, C. R., Robertson, C., ... Wood, R. (2022). L'infection par le SRAS-CoV-2 et la vaccination par le COVID-19 chez les femmes enceintes en Écosse. *Nature Medicine*, 28(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01666-2>
- Sun, C. L. F., Jaffe, E. et Levi, R. (2022). Augmentation des événements cardiovasculaires d'urgence parmi la population de moins de 40 ans en Israël pendant le déploiement du vaccin et la troisième vague COVID-19. *Scientific Reports*, 12(1), 6978. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z>
- Totura, A. L. et Bavari, S. (2019). Découverte de médicaments antiviraux à large spectre contre les coronavirus. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(4), 397-412. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1581171>
- Tripepi, G., Jager, K. J., Dekker, F. W. et Zoccali, C. (2010). Biais de sélection et biais d'information dans la recherche clinique. *Nephron Clinical Practice*, 115(2), c94-c99. <https://doi.org/10.1159/000312871>
- Agence de sécurité sanitaire du Royaume-Uni. (2021). *COVID-19 vaccine surveillance report-Week 47*. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036047/Vaccine_surveillance_report_-_week_47.pdf