

LA VACCINATION ANTI-COVID-19 CHEZ LA FEMME ENCEINTE A L'ERE DU VARIANT OMICRON : MISE AU POINT

COVID-19 VACCINATION IN PREGNANCY DURING THEOMICRON ERA : SHORT REVIEW

M. KAMMOUN^{1,3,*} ; A. JARRAYA^{1,3} ; M.DERBEL^{2,3} ; K. CHAABENE^{2,3} ; K. TRIGUI^{2,3} ET K.KOLSI^{1,3}

1: Service d'anesthésie-réanimation au CHU Hédi Chaker de Sfax -Tunisie.

2: Service d'anesthésie-réanimation au CHU Hédi Chaker de Sfax- Tunisie.

3: Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax – Tunisie.

Résumé

*E-mail de l'auteur correspondant : manelkammoun6@gmail.com

Depuis son émergence, le variant omicron du SARS-CoV2 est devenue le plus répandu dans le monde. Chez la femme enceinte, la vaccination a montré son innocuité et son efficacité sur la maladie. En réduisant la sévérité de la COVID-19, la vaccination a permis des résultats maternels et fœtaux meilleurs et a changé le pronostic des parturientes. Cependant, la sévérité de la maladie avec le variant Omicron parait naturellement réduite. En plus, les mutations génétiques du virus ont abouti à une transformation de la protéine Spike du coronavirus réduisant ainsi l'efficacité des anticorps neutralisants produits suite à la vaccination. In vivo, il existe peu de données sur l'efficacité de la vaccination sur ce variant chez la femme enceinte. Cependant, un rappel par une dose de vaccin au cours de la grossesse pourrait renforcer l'immunité et améliorer les résultats maternels et périnataux. Cette mise au point évoque la problématique de l'intérêt de la vaccination sur le variant Omicron et cherche son impact clinique chez les femmes enceintes et les nouveau-nés.

Mots - clés : COVID-19 ; Le variant Omicron ; Grossesse ; Vaccination.

Abstract

Since its emergence, the omicron variant of SARS-CoV2 (B.1.1.529) has become the leading variant all over the world. This variant had an unprecedented contagion but with a reduced virulence, at least in the vaccinated population, with an increased risk of immune, diagnostic, or therapeutic escape. In pregnant women, vaccination has proven both its safety and its effectiveness against the disease. It helped reduce the severity of COVID-19 clinical features, has led to improved maternal and fetal outcomes, and changed the prognosis of the infected parturient women. However, the disease severity with the Omicron variant was naturally reduced. Moreover, the genetic mutations of the virus have resulted in a transformation of the Spike protein of the coronavirus, so in vitro, the effectiveness of neutralizing antibodies produced after vaccination was reduced. There is still little data about the efficiency of vaccination against COVID-19 among pregnant women. Nevertheless, a booster dose may improve the immune response against this variant and improve maternal and perinatal outcomes. This short review evokes the impact of COVID-19 vaccination on the Omicron variant. We tried to investigate the clinical impact of vaccination on pregnancy during the Omicron waves.

Keywords : COVID-19 ; Omicron variant ; Pregnancy ; Vaccination.

ملخص

منذ ظهوره ، أصبح متغير أوميكرون لفيروس كورونا هو الأكثر انتشارًا في العالم. أظهر التطعيم عند النساء الحوامل سلامته وفعاليتها على المرض و ذلك من خلال الحد من شدة الاعراض كما أدى التطعيم إلى نتائج أفضل للأم والجنين وتغيير المرضى. ومع ذلك ، يبدو أن شدة المرض مع متغير أوميكرون أقل خطورة من المتحورات السابقة. بالإضافة إلى ذلك ، أدت الطفرات الجينية للفيروس إلى تحول في بروتين سبايك للفيروس التاجي ، مما يقلل من فعالية الأجسام المضادة التي يتم إنتاجها بعد التطعيم على الأقل في التجارب المخبرية. هذا و يجدر القول أن هناك القليل من الدراسات حول فعالية التطعيم ضد المرض بهذا المتحور و خاصة عند النساء الحوامل. ومع ذلك ، فإن جرعة تعزيز المناعة من اللقاح أثناء الحمل قد تقوي المناعة وتحسن نتائج الحمل والفترة المحيطة بالولادة.

يثير هذا البحث مشكلة فعالية التطعيم ضد فيروس كورونا على متغير أوميكرون ويسعى إلى حصر تأثيره السريري على النساء الحوامل والأطفال حديثي الولادة.

الكلمات المفتاحية : كوفيد 19 ; متحور أوميكرون ; الحمل ; التلقيح.

I. Introduction

Le nouveau coronavirus appelé SARS-CoV2 est un virus à ARN enveloppé caractérisé par la capacité d'évoluer très rapidement, grâce aux mutations qui touchent son génome suite à des erreurs de réplication. Ces mutations sont à l'origine de nouvelles souches ayant des caractéristiques différentes qui peuvent toucher la contagiosité ainsi que la virulence [1]. En fait, le variant Omicron, apparu en Novembre 2021, est doué d'un pouvoir de contagion sans précédent ce qui lui a permis de devenir le plus répandu dans le monde. Heureusement, il a une virulence moindre vu qu'il donne moins d'atteintes pulmonaires graves, au moins chez les sujets vaccinés. Cependant, il a un risque accru d'échappement aux traitements et aux vaccins [2]. Cet aspect dynamique du COVID-19 pourrait être à l'origine d'une course à vitesses inégales entre les producteurs de vaccins et le virus qui mute plus rapidement. La vaccination anti-COVID a montré jusque-là son innocuité et son efficacité chez la population générale et chez la femme enceinte [3], ce qui motive les sociétés savantes à la recommander vivement. Il a été rapporté que la vaccination améliore les résultats maternels et néonataux par le biais d'une réduction de la sévérité de la maladie chez la mère [3]. Or, le variant Omicron donne déjà beaucoup moins de formes sévères même chez les parturientes non vaccinées [4]. En plus, des études *in vitro* ont montré une réduction du pouvoir neutralisant des anticorps maternels produits suite à une vaccination [5]. Ces arguments qui mettent en doute l'efficacité des vaccins actuellement utilisés contre ce virus qui ne cesse de changer, nous motivent à chercher dans la littérature l'impact clinique de la vaccination afin d'anticiper des solutions permettant d'améliorer le pronostic maternel et foetal au cours d'une prochaine vague très probable pour une pandémie qui n'est pas encore finie.

II. Physiopathologie du COVID-19 au cours de la grossesse :

La femme enceinte est un terrain vulnérable aux infections virales et particulièrement au SARS-CoV2 vu les modifications physiologiques et immunologiques [6]. Elle est caractérisée par une consommation accrue d'oxygène expliquée par l'augmentation du poids et l'augmentation du métabolisme de base permettant de répondre aux besoins foetaux. En revanche, les capacités pulmonaires et les réserves en oxygène sont diminuées suite à des modifications anatomiques

diminuant la mobilité du diaphragme et diminuant la compliance thoracique [6]. Ceci explique le risque de désaturation rapide et profonde en cas d'atteinte pulmonaire par le virus. En plus, sur le plan hémodynamique, la femme enceinte connaît une augmentation de la volémie majorée au 3^{ème} trimestre associée à une anémie de dilution et une vasodilatation périphérique avec hyperperméabilité capillaire favorisant par conséquence l'œdème interstitiel. Le SARS-CoV2 qui a une affinité pour les voies respiratoires va entraîner une réaction inflammatoire importante médiée par un orage cytokinique (une sécrétion inappropriée de cytokines) qui vise à appeler les cellules de l'immunité innée (macrophages et polynucléaires) vers les alvéoles ce qui va aggraver l'œdème pulmonaire et risque de détruire la barrière alvéolo-capillaire aboutissant ainsi à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cette réaction inflammatoire intense va activer en plus les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires ce qui favorise davantage le passage de liquide et des cellules immunitaire vers l'alvéole avec une libération du facteur tissulaire par les cellules endothéliales pouvant activer l'agrégation plaquettaire. Ceci s'ajoute à l'effet pro coagulant de l'IL6 ce qui pourrait déclencher un processus de thromboses dans ces capillaires chez un terrain connu par son hypercoagulabilité (synthèse accrue de facteurs et inhibition de la fibrinolyse) et par la stase sanguine exposant ainsi la femme enceinte à un risque supplémentaire d'accidents thromboemboliques [6]. En contrepartie, le placenta qui est l'interface d'échange entre la mère et le fœtus présente les récepteurs ACE2 cible de la protéine S du SARS-CoV2, ce qui plaide en faveur du risque de transmission verticale mais aussi du risque d'infection du placenta et de dysfonction endothéliale touchant la vascularisation placentaire. Par les mêmes mécanismes, il existe un risque de formation de micro-thrombi aboutissant à une ischémie placentaire à l'origine d'une souffrance foetale et de la prééclampsie ou « COVID-19-preeclampsia-like ».

Sur le plan immunitaire et pour s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus, le système immunitaire connaît des modifications de l'immunité innée, jouant le rôle de cellules présentatrices de l'antigène primordiale pour la différenciation des cellules de l'immunité adaptative, par la diminution du nombre et de la capacité de phagocytose des macrophages, des cellules dendritiques et des Natural Killers. L'immunité cellulaire est aussi touchée suite à un

déséquilibre entre les lymphocytes T helper 1 et 2 (Th1/Th2). Ce profil immunitaire particulier où les cytokines de type helper 2 prédominent, va favoriser l'immunité humorale sur l'immunité cellulaire et va aboutir à une incapacité à éliminer les cellules infectées par défaut de lymphocyte T cytotoxique (LTc). Cependant, la réponse de la femme enceinte à la vaccination est respectée car la production des anticorps par des plasmocytes provenant de lymphocytes B différenciées sous l'effet des cytokines des Th2 est maintenue et le passage de ces anticorps à travers le placenta est maintenant confirmé [7]. Cette immunité acquise passivement par le nouveau-né peut le protéger pour une période de quelques mois après sa naissance.

III. COVID-19 et vaccination chez la femme enceinte :

Bien que la femme enceinte n'ait pas participé aux essais thérapeutiques des vaccins anti-COVID-19 dès leurs débuts, et les débats initiaux sur la sécurité de ces vaccins pour la mère et le fœtus et l'hésitation des femmes enceintes à se faire vacciner, le rapport bénéfice-risque chez la population générale a motivé les sociétés savantes à recommander la vaccination [8]. Maintenant, après presque 2 ans de recul, on peut confirmer sans doute l'innocuité des vaccins et leurs bénéfices considérables. En fait, dès les premières évaluations de la vaccination au cours de la grossesse, les résultats étaient en faveur des vaccins, essentiellement des vaccins à ARN tels que le BNT162b2, qui a montré une efficacité de 96% pour toute infection documentée, de 97% pour les infections symptomatiques et de 89% pour les formes nécessitant l'hospitalisation, à partir des 7 jours à 56 jours après la 2^{ème} dose [9]. Ces résultats encourageant ont motivé l'OMS à recommander les autres vaccins pour la femme enceinte. Les vaccins ont permis aussi de limiter la circulation du virus dans la population générale ce qui permettrait de limiter l'incidence de l'infection chez la femme enceinte. En plus, la vaccination a permis de favoriser les formes mineures (paucisymptomatique et asymptomatiques) ne nécessitant pas l'hospitalisation ni le recours à la réanimation. Elle a permis aussi la réduction de la morbi-mortalité maternelle et fœtale [10].

Les bénéfices de la vaccination au cours de la grossesse sur le nouveau-né vont suivre l'amélioration des résultats maternels qui conditionnent le bien-être fœtal. Il a été rapporté

que la vaccination réduit le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et de souffrances fœtales aiguës ainsi que la mortalité in-utéro ou en périnatal [11].

Dans certaines études, la vaccination avait un impact obstétrical [4]. Ceci paraît logique car on sait actuellement que la sévérité de la maladie, réduite par la vaccination, peut conditionner le mode d'accouchement. Ainsi, la vaccination a changé le mode d'accouchement en augmentant l'incidence de la voie basse [4]. De même les indications des césariennes ont changé avec une réduction de l'incidence des souffrances fœtales aiguës et des césariennes pour sauvetage maternel ou pour pré-éclampsie sévère [4]. Rappelons que chez les parturientes infectées au moment de l'accouchement, le mode d'accouchement de référence est la voie basse et que la COVID-19 ne doit jamais être une indication de césarienne surtout qu'il a été rapporté que la césarienne risque de favoriser une détérioration clinique en postpartum immédiat par l'augmentation des besoins en oxygène ou l'incidence de complications [12]. Il s'agit donc d'un bénéfice indirect de la vaccination sur la morbidité maternelle par réduction du taux des césariennes présentant un stress chirurgical pouvant approfondir l'immunodépression en plus d'un risque accru de saignement et de complications thromboemboliques.

Malgré tous ces résultats en faveur de la vaccination, la bataille n'est pas encore gagnée et la course avec un virus qui évolue rapidement n'est pas encore finie surtout après l'apparition du variant Omicron et ses dérivés.

IV. Le variant Omicron et la vaccination chez la femme enceinte :

Le variant Omicron est divisé actuellement en 3 sous variant prédominants (BA.1, BA.2, et BA.3) qui dominent de loin les variants précédents. Ils ont un nombre élevé de mutations d'acides aminés dans le gène codant pour la protéine S (spike) très caractéristique de ce virus et qui joue un rôle primordial pour l'entrée du virus dans la cellule hôte, avec 40 mutations pour la sous variante BA.1 et 31 mutations pour la BA.2. Certaines de ces mutations ont été trouvées dans d'autres variants précédents : Alpha (10x), Beta (11x), Gamma (12x) et Delta (9x). Ces mutations se produisent principalement dans le domaine N-terminal de la protéine S qui joue le rôle d'épitope qui sera connu par les anticorps, menaçant ainsi l'efficacité des

vaccins, et le domaine de liaison aux récepteurs modifiant par la suite la contagiosité du virus [13]. Ces données sur les modifications de l'épitope ont évoqué le problème de la réduction de l'effet neutralisant des anticorps produits par un vaccin à ARN qui cible la protéine S de la souche sauvage du virus. Des études récentes ont confirmé la diminution du pouvoir neutralisant de ces anticorps *in vitro* [5]. Cependant, la configuration spatiale de la protéine S est plus ou moins maintenue ce qui explique qu'il existe encore un pouvoir neutralisant expliqué par le fait que les anticorps arrivent à connaître la protéine S à travers à un autre antigène en dehors du domaine de liaison aux récepteurs [14].

Ces données scientifiques se manifestent sur le plan clinique par une forme moins sévère de la maladie chez les femmes enceintes vaccinées surtout celles qui ont reçu une dose supplémentaire (booster) au cours de la grossesse [15]. La vaccination avec 2 doses donne une protection limitée contre la COVID-19 symptomatique causée par le variant omicron. Un rappel de vaccin à ARN augmente considérablement la protection contre le virus mais sur une période limitée, car cette protection diminue avec le temps. A titre d'exemple, chez les bénéficiaires de 2 doses du BNT162b2, l'efficacité du rappel par le même vaccin a augmenté à 67,2 % pendant 2 à 4 semaines après le rappel avant de décliner à 45,7 % à 10 semaines ou plus [15].

V. Perspectives et pratique clinique :

Devant les mutations successives du virus générant à chaque fois une souche différente, la nature va sélectionner le virus le plus contagieux pour l'être humain indépendamment de la sévérité de la maladie qu'il va engendrer. En plus, et devant l'identification de coïnfections par des souches différentes chez le même individu, le risque d'obtenir un virus recombinant des génomes différents existe. Ceci pourrait aboutir à une nouvelle souche recombinant la contagiosité de l'Omicron et la gravité clinique du Delta [16]. En plus, les bons résultats de la vaccination et la diminution naturelle de la sévérité de la maladie avec les nouveaux variants, a poussé la population à donner moins d'importance à la vaccination. Un relâchement qui commence à toucher même les praticiens et les structures hospitalières surtout que certains auteurs et experts pensent que le variant Omicron annonce la fin de la pandémie. Mais malheureusement la fin du tunnel n'est pas encore là. Nous souhaitons par cette mise au point avertir

les auteurs des risques probables de cette infection énigme qui ne cesse de nous surprendre et les encourager à faire des études sur l'efficacité du vaccin contre les nouveaux variants qui existent actuellement. Il paraît que recommander une dose de rappel du vaccin (booster dose) au cours de la grossesse paraît raisonnable surtout après les derniers résultats cliniques encourageants pour la mère et le nouveau-né. Il paraît aussi prudent de ne pas laisser tomber les mesures de protection individuelle et d'avoir des circuits et des unités d'isolement COVID-19 obstétricales prêtes à l'emploi à n'importe quel moment [17].

VI. Conclusion :

L'état actuel des connaissances a montré la vulnérabilité de la femme enceinte au COVID-19 ainsi que l'innocuité et l'efficacité des vaccins dans l'amélioration des résultats maternels et fœtaux. Cependant, un pouvoir neutralisant réduit des anticorps produits suite à la vaccination contre le variant Omicron fait des doutes sur l'intérêt de la vaccination contre les nouvelles souches. En effet, les rares données cliniques sont en faveur de la vaccination chez les femmes enceintes. Un rappel de vaccin (booster dose) pourrait améliorer l'efficacité et réduire la morbidité maternelle et fœtale lors de l'infection par ce variant. Les mesures de protection individuelles, la vaccination, et la prudence des structures de soins sont exigées face à cette pandémie qui n'est pas encore finie.

Références

- [1] Mercatelli D, Giorgi FM. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. *Front Microbiol.* 2020;11:1800.
- [2] Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, MacDonald EA, Meijerink H, Feruglio SL, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta variants. *Nat Commun.* 2022 ;13(1):1-5.
- [3] Jarraya A, Kammoun M, Amouri S, Elleuch S, Khanfir F, Chaabene K, et al. Impact of COVID 19 Vaccination among pregnant women requiring hospital admission: prospective observational research. *Ital J Gynaecol Obstet.* 2022. In press. doi: 10.36129/jog.2022.2053.
- [4] Jarraya A, Kammoun M, Bouhamed O, Ellouze Y, Doukali O, Kolsi K. Maternal and perinatal outcomes in the COVID-19 Omicron wave in comparison with the Delta wave: a multicenter observational study. *Ital J Gynaecol Obstet.* 2022. In press. doi: 10.36129/jog.2022.2074.
- [5] Edara VV, Manning KE, Ellis M, Lai L, Moore KM, Foster SL, et al. mRNA-1273 and BNT162b2 mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *Cell Rep Med.* 2022;3(2):100529.

- [6] Wastnedge EA, Reynolds RM, Van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-318.
- [7] Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, et al. Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms. *Nat Commun.* 2022;13(1):1-5.
- [8] Morau E, Bouvet L, Dewandre PY, Vial F, Bonnin M, Chassard D, et al. Covid-19, grossesse et anesthésie réanimation obstétricale : bilan et perspectives. *Prat Anesth Reanim.* 2022;26(2):63-66.
- [9] Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 2021;27(10):1693-1695.
- [10] Pham A, Aronoff DM, Thompson JL. Maternal COVID-19, vaccination safety in pregnancy, and evidence of protective immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):728-731.
- [11] Karrow NA, Shandilya UK, Pelech S, Wagter-Lesperance L, McLeod D, Bridle B, et al. Maternal COVID-19 vaccination and its potential impact on fetal and neonatal development. *Vaccines.* 2021;9(11):1351.
- [12] Jarraya A, Kammoun M, Bouhamed O, Maatoug F, Chaabene K, Kolsi K. The impact of the mode of delivery on the prognosis of pregnant women with COVID 19: a multicenter observational study. *Ital J Gynaecol Obstet.* 2022. In press. doi: 10.36129/jog.2022.2072
- [13] Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P, et al. Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. *Curr Signal Transduct Ther.* 2022;7(1):1-9.
- [14] Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culap K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2022;602(7898):664-670.
- [15] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B. 1.1. 529) variant. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1532-1546.
- [16] Colson P, Fournier PE, Delerce J, Million M, Bedotto M, Houhamdi L, et al. Culture and identification of a "Deltamicon" SARS-CoV-2 in a three cases cluster in southern France. *J Med Virol.* 2022;94(8):3739-3749.
- [17] Califano G, Gragnano E. Life After COVID-19: get your unit ready. *Ital J Gynaecol Obstet.* 2022. In press. doi: 10.36129/jog.2022.2063.