

COVID-19 et grossesse : état des connaissances actuelles et enquête sur l'impact de la COVID-19 sur les femmes enceintes en France

Sonia Krivobok Connesson

▶ **To cite this version:**

Sonia Krivobok Connesson. COVID-19 et grossesse : état des connaissances actuelles et enquête sur l'impact de la COVID-19 sur les femmes enceintes en France. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03564034

HAL Id: dumas-03564034

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03564034

Submitted on 10 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2022

COVID-19 ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES ET ENQUÊTE SUR L'IMPACT DE LA COVID-19 SUR LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par Mme Sonia KRIVOBOK épouse CONNESSON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 04/02/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Dr Raphaële GERMI, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en virologie (UGA), Praticien hospitalier au laboratoire de virologie (CHU Grenoble Michallon)

Membres :

Mme le Dr Delphine ALDEBERT, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en parasitologie (UGA) (directrice de thèse)

Mme le Dr Florence BOYER, Docteur en pharmacie, Pharmacien officinal

M. Lionel DI MARCO, Sage-femme enseignant dans le département de maïeutique (UGA) et chercheur au laboratoire TIMC-IMAG (équipe Themas)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UGA
FACULTÉ DE PHARMACIE Université Grenoble Alpes

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

À mon époux, Nathanaël

À feu le Docteur Jacques Rovinski (1923-2012), un ami médecin (avec son célèbre Ничего !*) qui a renforcé mon attrait pour les sciences médicales.*

Remerciements

À Madame le Docteur Raphaële GERMI,
Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

À Madame le Docteur Delphine ALDEBERT,
C'est grâce à vous que ce travail est né. Merci de m'avoir secourue alors que j'étais dans une impasse, merci pour votre accompagnement, vos remarques et vos encouragements.

À Madame le Docteur Florence BOYER,
Après avoir été évaluée par mon père, c'est à votre tour de m'évaluer : la boucle est bouclée ! Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous suis très reconnaissante d'avoir été l'autrice de mon retour dans le monde du travail et de m'avoir redonnée confiance en moi.

À Monsieur Lionel DI MARCO,
Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Votre regard de sage-femme est précieux.

À mon Papounet : sans toi, je n'y serais pas arrivée… Merci pour ton expertise et ton aide précieuse. Petite, tu me vantais déjà les avantages du métier de pharmacien d'officine : travailler à temps partiel pour avoir du temps pour sa famille. Ce n'était pas mon premier choix, la vie en a décidé autrement et c'est tant mieux !

À ma Maman, pour ton soutien inébranlable pendant mes deux années de PACES. Tu as été une merveilleuse partenaire, séchant mes larmes et m'encourageant en tout temps. Merci d'avoir cru que je pouvais y arriver !

À Nathanaël, mon époux : je ne sais comment exprimer ma reconnaissance envers toi. Tu as tellement fait durant ces neuf dernières années : tu m'as soutenue pendant toutes ces années d'étude, tu as assuré à la perfection pendant mon stage de sixième année, t'occupant d'Anastasia et de la maison ; sans parler de ces années de thèse où tu as continué à m'aimer malgré la maladie et les crises, à t'occuper de nos filles pendant mes hospitalisations, et à croire en moi. Merci infiniment ! Je t'aime…

Table des matières

Liste des figures…… 1
Liste des abréviations…… 2
Introduction…… 4
Rappel historique…… 5
1. Les *Coronaviridae*…… 7
1.1. Description…… 7
1.2. Les coronavirus animaux…… 7
1.3. Les coronavirus humains…… 8
2. Le virus SARS-CoV-2…… 9
2.1. Origine du SARS-CoV-2…… 9
2.2. Structure du SARS-CoV-2…… 10
2.3. Cycle viral du SARS-CoV-2…… 11
2.4. Mutations du SARS-CoV-2…… 13
2.5. L'immunité face au SARS-CoV-2…… 15
3. Femme enceinte et COVID-19…… 17
3.1. Épidémiologie…… 18
3.2. Contagiosité/transmission…… 20
3.2.1. Transmission interhumaine…… 20
3.2.2. Transmission *intra utero*…… 21
3.2.3. Transmission mère-enfant/néonatale…… 23
3.2.4. Transmission *via* l'allaitement…… 23
3.3. Physiopathologie…… 24
3.3.1. Changements physiologiques de la grossesse…… 24
3.3.2. Symptômes…… 27
3.3.3. Facteurs de risque…… 27
3.3.4. Risques pour la femme enceinte…… 28
3.3.5. Evolution, complications et séquelles…… 29
3.4. Diagnostic/dépistage…… 30
3.4.1. Dépistage biologique…… 30
3.4.2. Dépistage radiologique…… 32
3.5. Prévention/prophylaxie…… 32
3.5.1. Les gestes barrières…… 32

3.5.2. La vaccination…… 32
3.6. Thérapeutiques…… 33
3.6.1. Traitements actuels…… 33
3.6.2. Traitements en cours de recherche…… 36
4. Enquête sur les impacts de la situation sanitaire sur les femmes enceintes. 37
4.1. Présentation de l'enquête……... 37
4.2. Impacts psychologiques…….. 39
4.3. Accouchement et suite de couches…….. 44
4.4. Suivi médical…… 45
4.5. Questions des patientes…….. 46
Conclusion…… 48
Bibliographie…… 49
Sitographie…… 55
Annexe……... 59
Serment de Galien……... 68

Liste des figures

Figure 1 : Les différents pics de l'épidémie de la COVID-19 en France depuis son apparition, d'après Gouvernement.fr. 5
Figure 2 : Taux de positivité au SARS-CoV-2 par tranche d'âge en France, d'après Santé Publique France. 6
Figure 3 : Image du SARS-CoV-2 en microscopie électronique, d'après le magazine Québec Science. 7
Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2, d'après l'Académie des Sciences. 10
Figure 5 : Cycle viral du SARS-CoV-2, d'après l'INSERM. 11
Figure 6 : Vue générale du SRAA en situation physiologique. 12
Figure 7 : Principales mutations observées chez le SARS-CoV-2 et corrélées au rôle des régions mutées, d'après Banoun. 14
Figure 8 : Caractéristiques de la réponse immunitaire chez les patients atteints par la COVID-19. [L'ultrastructure du SARS-CoV-2 est reproduite à partir de *Public Health Image Library* (PHIL ID #23312)]. 17
Figure 9 : Distribution des cas de COVID-19 dans le Monde, à la semaine 01 de l'année 2022, d'après l'ECDC. 18
Figure 10 : Distribution des décès dus au COVID-19 dans le Monde, à la semaine 01 de l'année 2022, d'après l'ECDC. 19
Figure 11 : Niveau de contagiosité d'une personne infectée par le SARS-CoV-2 au cours du temps, d'après l'INSERM. 21
Figure 12 : Traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte touchée par la COVID-19. 35
Figure 13 : Les cibles thérapeutiques à l'étude, d'après l'INSERM. 36
Figure 14 : Répartition des femmes enquêtées selon leur âge. 38
Figure 15 : Répartition des femmes enquêtées selon leur catégorie socioprofessionnelle. 38
Figure 16 : Répartition des femmes enquêtées selon la place de la grossesse. 39
Figure 17 : Pourcentage de femmes enquêtées en fonction de leur état de stress. 42
Figure 18 : Échelle de stress en fonction de l'âge des femmes enquêtées. 43
Figure 19 : Échelle du stress en fonction du temps chez la femme enceinte interrogée au moment de l'accouchement. 43
Figure 20 : Fréquence des réponses aux questions des femmes enquêtées. 46

Liste des abréviations

ACE1	Enzyme de conversion de l'angiotensine 1
ACE2	*Angiotensine-converting enzyme 2* ou enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BAI	*Beck anxiety inventory* ou Inventaire d'anxiété de Beck
COVID-19	*Coronavirus disease 2019* ou maladie à coronavirus 2019
CRAT	Centre de référencement des agents tératogènes
DES-II	*Dissociative experiences scale* ou Échelle des expériences dissociatives
ECDC	*European centre for disease prevention and control* ou Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EMA	Agence européenne des médicaments
HAD	*Hospital anxiety and depression scale* ou Échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital
HAS	Haute autorité de santé
IDAS-II	*Inventory of depression and anxiety symptoms* ou Inventaire des symptômes de dépression et d'anxiété
K10	*Kessler psychological distress scale* ou Échelle de détresse psychologique de Kessler
MAC	Médecines alternatives complémentaires
MDSC	*Myeloid-derived suppressor cells* ou cellules myéloïdes suppressives
OMS	Organisation mondiale de la santé
PANAS	*Positive and negative affectivity schedule* ou Programme d'affectivité positive et négative
PCL-5	*Posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5* ou iste de contrôle du trouble de stress post-traumatique pour le DSM-5
PIMS	*Pediatric inflammatory multisystem syndrom* ou syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique
PMI	Protection maternelle et infantile
RT-PCR	*Reverse transcriptase polymerase chain reaction* ou réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse

SA	Semaine d’aménorrhée
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère, équivalent français de l’acronyme SARS (*severe acute respiratory syndrome*)
STAI	*State-trait anxiety inventory for adults* ou Inventaire d'état d'anxiété pour les adultes
TROD	Test rapide d’orientation diagnostique
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale

Introduction

L'année 2020 fut une année qui restera gravée dans les mémoires : le monde entier voit un virus émergent, le SARS-CoV-2, envahir les pays les uns après les autres et être responsable de la *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) qui a été la cause de millions de malades et de morts. [1, 2] Les pays sont amenés à fermer leurs frontières, confiner leur population, fermer les écoles et tous les lieux non vitaux accueillant du public, espérant ainsi freiner la propagation du virus. En parallèle, la recherche au niveau international se met rapidement en place pour trouver un ou des traitements et développer un vaccin efficace (recherche facilitée par la mise à disposition gratuite des études réalisées sur ce virus dans le Monde).

Ce travail de thèse s'intéresse à une petite partie de la population, à savoir les femmes enceintes : quels impacts cette crise sanitaire a-t-elle sur ces patientes ? Quelles réponses peut apporter le pharmacien face aux interrogations de la population ? Quels sont les effets du SARS-CoV-2 sur ces femmes ? Existe-t-il un risque pour le fœtus et le nourrisson ? Quelle est la prise en charge adaptée ? C'est à ces questions que je vais essayer de répondre au travers de ce mémoire avec les informations disponibles à ce jour.

Rappel historique

Voyons quelques dates clés concernant cette pandémie due au SARS-CoV-2 :

- 31 décembre 2019 : les autorités chinoises informent l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de cas groupés de pneumonies dont les premiers cas ont un lien avec un marché de gros de fruits de mers et d'animaux vivants dans la ville de Wuhan. [3]
- 9 janvier 2020 : annonce officielle par l'OMS de la découverte d'un nouveau virus émergent : un coronavirus, nommé temporairement virus 2019-nCoV (new Coronavirus).
- 30 janvier 2020 : l'OMS déclare l'épidémie actuelle « Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI) ».
- 11 février 2020 : l'OMS nomme officiellement le virus SARS-CoV-2, virus responsable de la maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19.
- 12 mars 2020 : l'OMS emploie pour la première fois le terme de pandémie.

Pour bien illustrer la situation épidémique en France, nous présentons les figures suivantes (Figures 1 et 2) :

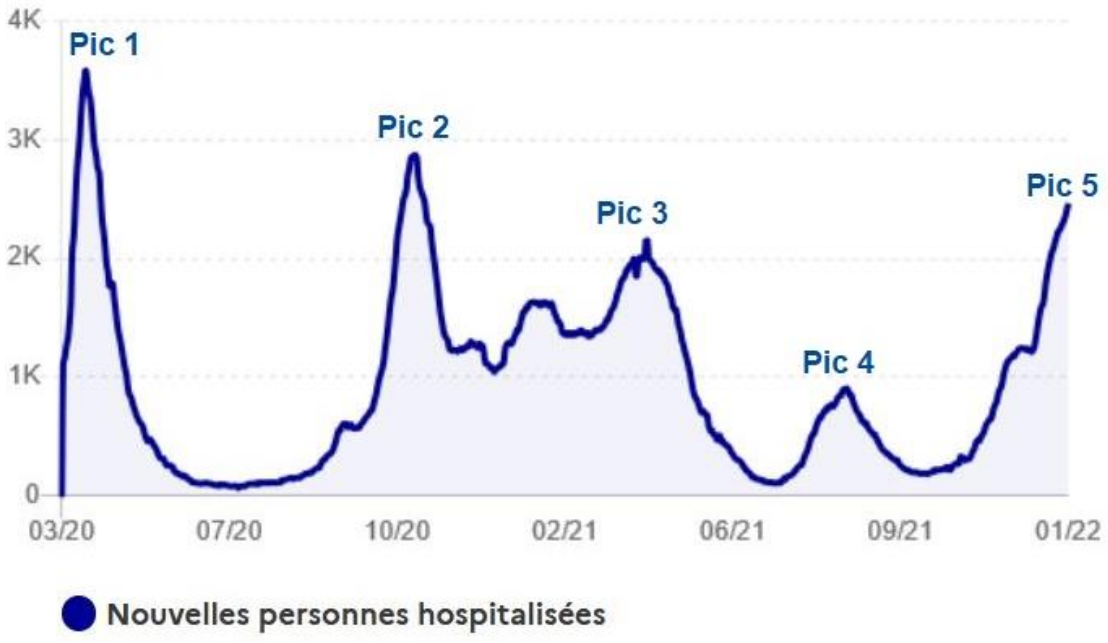


Figure 1 : Les différents pics de l'épidémie (basés sur le nombre de nouvelles hospitalisations) de la COVID-19 en France depuis son apparition, d'après Gouvernement.fr.
Pic 1 (1ère vague) : entre le 6 et le 10 avril 2020. Pic 2 (2e vague) : entre le 12 et le 19 novembre 2020. Pic 3 (3e vague) : le 12 avril 2021 pour les hospitalisations et le 13 avril pour les réanimations. Pic 4 (4e vague) : mi-août 2021. Pic 5 (5e vague en cours). [4]

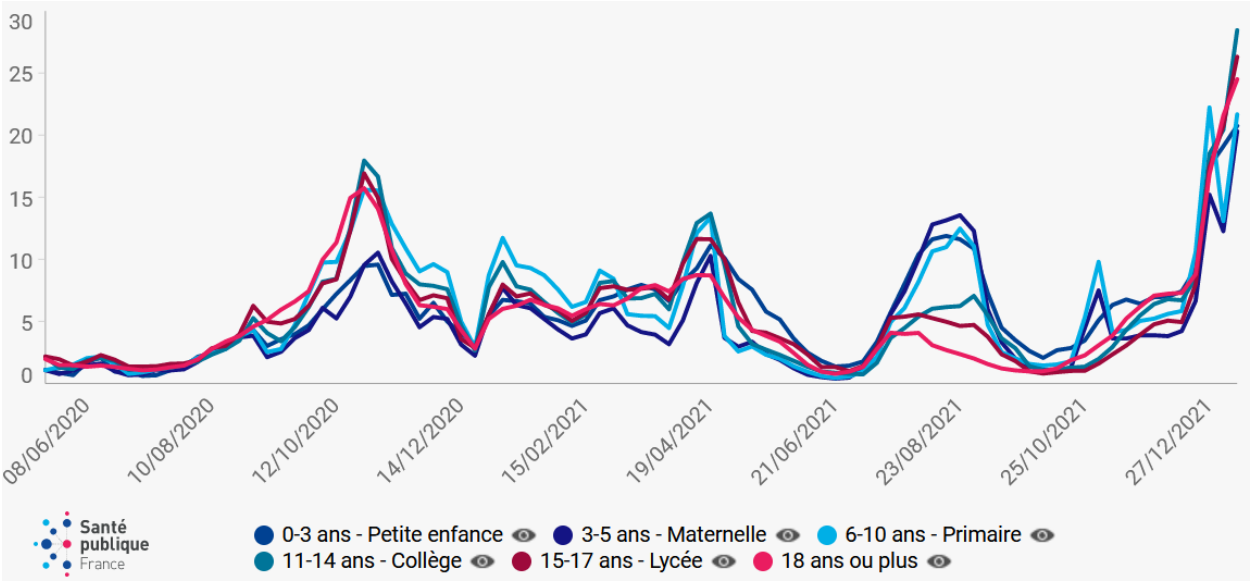


Figure 2 : Taux de positivité au SARS-CoV-2 par tranche d'âge en France, d'après Santé Publique France. [5]

Point sur la situation (semaine 02-2022) de l'épidémie de COVID-19 en France

« *En semaine 02, la circulation du SARS-CoV-2 se maintenait à un niveau très élevé même si la progression du taux d'incidence était moindre par rapport aux semaines précédentes. Il demeurait supérieur à 2.000 cas pour 100.000 dans toutes les régions métropolitaines et était le plus élevé chez les 10-19 ans (5.506, +20%) et les 30-39 ans (4.269, +12%). Par ailleurs, si les indicateurs hospitaliers semblaient se stabiliser, de fortes disparités territoriales étaient constatées. La part des patients porteurs du SARS-CoV-2 admis à l'hôpital pour un autre motif que la COVID-19 était sensiblement en augmentation. Au 18 janvier, 78,0% de la population totale avaient reçu une primo-vaccination complète. Parmi les personnes de 18 ans et plus, 61,2% avaient reçu une dose de rappel (78,8% parmi les 65 ans et plus). Les données sur le traçage des contacts montrent que le nombre de personnes-contacts identifiées par cas a diminué, probablement liée en partie à une baisse des rassemblements familiaux après les fêtes de fin d'année. Au vu de la circulation virale importante et de la forte transmissibilité d'Omicron, variant largement prédominant sur le territoire avec 96% des tests de criblage compatibles en S02, il reste crucial d'adhérer de manière rigoureuse aux gestes barrières comme le port du masque et la réduction des contacts. Il demeure également primordial d'aérer fréquemment les lieux clos et de privilégier le télétravail pour limiter le nombre de contaminations et ainsi protéger les plus vulnérables. Intensifier la vaccination dont le rappel dès trois mois et respecter l'ensemble des mesures préconisées en cas de symptôme, de test positif et de contact à risque sont nécessaires pour freiner les répercussions sur le système de soins toujours en tension.* » [5]

1. Les *Coronaviridae*

1.1. Description

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des *Coronaviridae* qui est une immense famille de virus. Ils tirent leur nom du latin *corona*, qui signifie couronne : cette appellation vient de l'observation en microscopie électronique de glycoprotéines à la surface du virus qui forment une sorte de couronne (Figure 3).

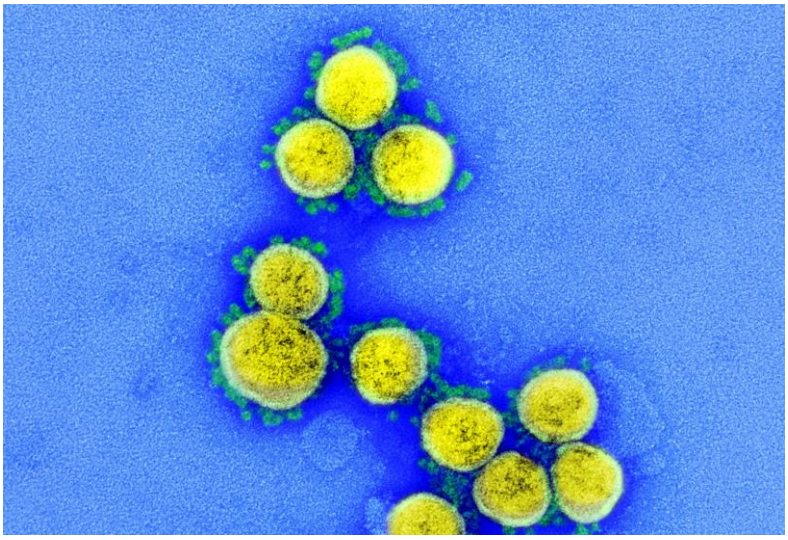


Figure 3 : Image du SARS-CoV-2 en microscopie électronique, d'après le magazine Québec Science. [6]

Ce sont des virus enveloppés pléomorphes avec une taille pouvant aller de 60 à 220 nm, soit de 26 à 32 kilobases. Ils ont un génome à ARN monocaténaire, de polarité positive. [7] Parmi les virus à ARN, ce sont les virus qui ont le plus grand génome.
Les coronavirus ont une forte prévalence et une large distribution.
Ils sont divisés en quatre genres :

- Alpha et Bêta concernant les mammifères dont l'homme,
- Gamma et Delta pour les poissons et les oiseaux.

1.2. Les coronavirus animaux

Les coronavirus sont responsables d'infections chez de nombreuses espèces aviaires (oiseaux, différentes espèces de chauve-souris) et mammifères (tels les bovins, cervidés, rongeurs, chien, chat, cheval, dromadaire, hérisson…). Les maladies qu'ils provoquent sont principalement des maladies respiratoires et entériques, mais elles peuvent toucher également les systèmes hépatiques et neurologiques. Ces maladies

ne franchissent que rarement la barrière d'espèces pour infecter les humains, exceptions faites du SARS-CoV et du MERS-CoV, deux virus du genre *Betacoronavirus*.

1.3. Les coronavirus humains

Sept coronavirus infectant les humains sont actuellement connus :

- Quatre coronavirus saisonniers, bénins pour l'Homme : deux *Alphacoronavirus* (HCoV-229E et HCoV-NL63) et deux *Betacoronavirus* du sous-genre *Embecovirus* (HCoV-OC43 et HKU1). [7] Ils sévissent en hiver, chez les enfants (5-14 ans) et sont responsables de pathologies respiratoires (rhinopharyngites) et intestinales (diarrhées) bénignes.
- Mais certains coronavirus peuvent causer des maladies respiratoires graves voire même le décès des patients atteints. Ainsi, les deux dernières décennies ont vu l'émergence de trois coronavirus du genre *Betacoronavirus* (sous-genre *Sarbecovirus* pour le SARS-CoV et le SARS-CoV-2, et *Merbecovirus* pour le MERS-CoV), d'origine zoonotique (transmis par des animaux), responsables d'épidémies mortelles. Ces virus ont la chauve-souris pour hôte naturel avec des hôtes intermédiaires différents.

  - En 2003, le SARS-CoV, responsable du SRAS ou *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Cette épidémie a débuté en Chine avant de s'étendre à une trentaine de pays. Virus transmis par la consommation de civette masquée infectée, il a été responsable de plus de 8.000 cas dont 774 décès, soit une mortalité de près de 10%. [8]
  - En 2012, le MERS-CoV, responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou *Middle East respiratory syndrome* (MERS). Cette épidémie a débuté en Arabie-Saoudite avant de s'étendre à 26 pays. Virus transmis par les sécrétions de dromadaire (lait de chamelle, urine), il a été responsable, à ce jour, de près de 2.300 cas avec une létalité proche de 35%. [8]
  - En 2019, le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 et encore en circulation à ce jour.

2. Le virus SARS-CoV-2

2.1. Origine du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a été identifié pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan (province de Hubei) en Chine. C'est le 7e coronavirus pathogène pour l'Homme découvert. [9]

Les données de séquençage sur les premiers patients infectés montrent un degré élevé (> 99,98%) de similitude du virus entre les différents patients, suggérant une émergence récente chez l'Homme. [10]

En terme de phylogénie, ce virus présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV, 52% avec le MERS-CoV et 96,3% d'homologie avec le Bat-CoV-RaTG13, un coronavirus qui infecte certaines chauves-souris. [9] Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche de souches virales qui ne se transmettaient jusqu'alors qu'entre chauves-souris. Il ne descend pas de souches humaines connues. Les chercheurs ont beaucoup raisonné sur ce coronavirus avec les grilles de lecture des autres coronavirus et donc l'hypothèse d'un hôte intermédiaire. Pour chacune des deux épidémies précédentes, un hôte intermédiaire a pu être identifié : la civette masquée pour le SARS-CoV et le dromadaire pour le MERS-CoV. Pour le SARS-CoV-2, c'est le pangolin (petit mammifère consommé dans le sud de la Chine) qui a été soupçonné d'être responsable de la transmission du virus à l'Homme. Finalement, la piste du pangolin est progressivement mise de côté : « *Le taux d'identité entre les séquences de SARS-CoV-2 et celles issues du pangolin n'atteint que 90,3%, ce qui est bien inférieur aux taux habituellement observés entre les souches infectant l'humain et celles infectant l'hôte intermédiaire.* » [11]

Restent alors quatre hypothèses :

- le virus aurait bien été transmis de la chauve-souris à l'Homme via un hôte intermédiaire inconnu actuellement ; [9]
- le virus aurait circulé à bas bruit chez l'Homme jusqu'à ce qu'une mutation le rende plus virulent et pathogène ; [9]
- le virus serait passé directement des chauves-souris à l'Homme ; [11]
- l'hypothèse d'un échappement accidentel du virus d'un laboratoire. [9, 11]

2.2. Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 fait partie du genre *Betacoronavirus*. Comme tous les coronavirus, c'est un virus à ARN enveloppé, faisant partie des plus grands virus à ARN avec un génome de 30 kilobases qui code pour 15 gènes, parmi lesquels : [12]

- des protéines non structurales (NSP) codées par le virus et exprimées dans les cellules infectées, mais non incorporées au sein de la particule virion ; ce sont divers enzymes et facteurs de transcription que le virus utilise pour se répliquer (exemples : protéase virale, réplicase d'ARN, hélicase) et lui permettant de contrôler l'hôte ; [13]
- quatre protéines de structure qui sont soit dans le génome viral, soit intégrées dans l'enveloppe virale (Figure 4) :
  - une glycoprotéine de surface : la protéine *Spike* ou spicule ou protéine S, enchâssée dans l'enveloppe du virus, et qui lui donne sa forme de « couronne ». Cette protéine assure la liaison au récepteur de la cellule hôte *via* son domaine RBD ;
  - une protéine d'enveloppe E assurant l'assemblage et la libération du virus hors de la cellule infectée ;
  - une protéine de membrane M comprenant trois domaines transmembranaires, responsable de la courbure, de la forme du virus ;
  - une protéine de la nucléocapside, une ribonucléoprotéine N liée à l'ARN viral.

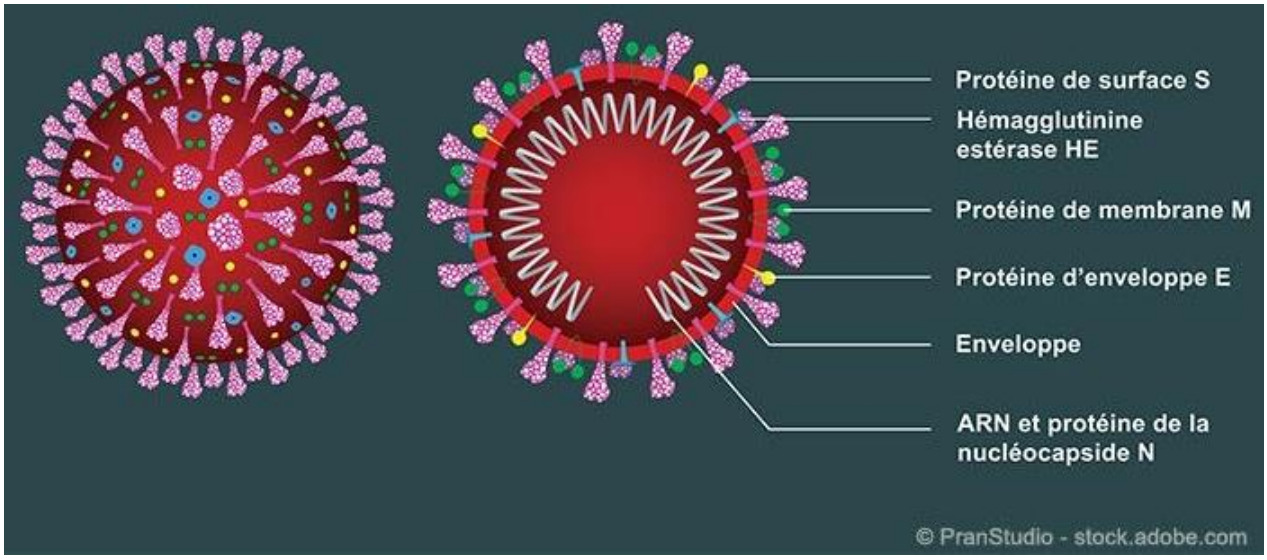


Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2, d'après l'Académie des Sciences. [12]

2.3. Cycle viral du SARS-CoV-2

Le virus SARS-CoV-2 est un pathogène intracellulaire obligatoire, ce qui signifie qu'il a besoin d'une cellule hôte pour se répliquer.

Les phases de son cycle viral sont les suivantes (Figure 5) :

① **Reconnaître sa cible :** après avoir pénétré dans l'organisme par les voies respiratoires, le virus se lie aux cellules présentant des récepteurs ACE2 (*angiotensine-converting enzyme 2* ou enzyme de conversion de l'angiotensine 2) grâce aux spicules présentes à sa surface. Cette interaction nécessite des corécepteurs TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) qui permettent au virus de fusionner sa membrane avec la membrane plasmique de la cellule. L'affinité de la liaison protéine S-récepteur ACE2 détermine le niveau de la réplication virale et la sévérité de la maladie.

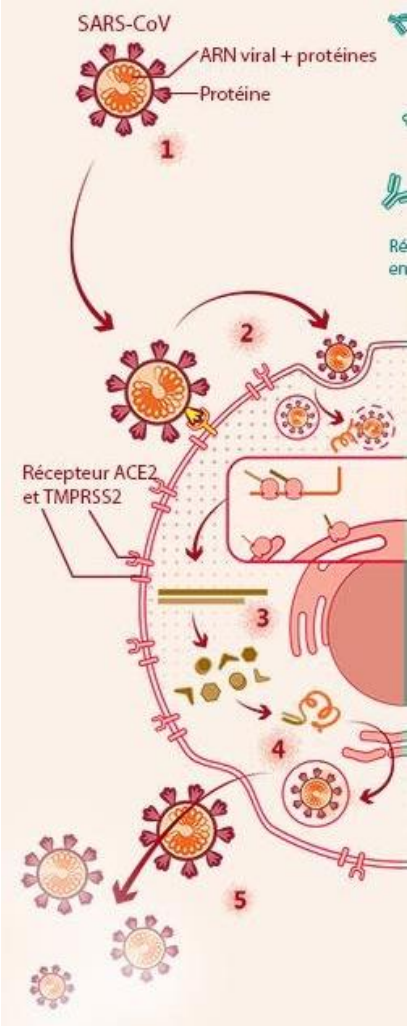


Figure 5 : Cycle viral du SARS-CoV-2, d'après l'INSERM. [9]

Le virus peut également entrer par endocytose : la fixation de la protéine S au récepteur ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique, qui va englober le virus dans un « endosome ». Dans ce dernier, une protéase déclenchera la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale afin de libérer l'ARN viral dans la cellule. [14]

Pour rappel, l'ACE2 est une mono-carboxypeptidase catalysant principalement la conversion de l'angiotensine I en une angiotensine nonapeptidique [1-9] et la conversion de l'angiotensine II en angiotensine [1-7] qui a une action vasodilatatrice (Figure 6). C'est une enzyme pivot de contre-régulation de l'ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) en dégradant l'angiotensine II, acteur central du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ; il est à noter que l'ACE2 agit aussi sur le métabolisme d'autres peptides impliqués en physiologie cardiovasculaire. De ce fait, l'ACE2 a des effets directs sur la fonction cardiaque et de nombreux autres organes *via* la contre-régulation du SRAA. [15, 16]

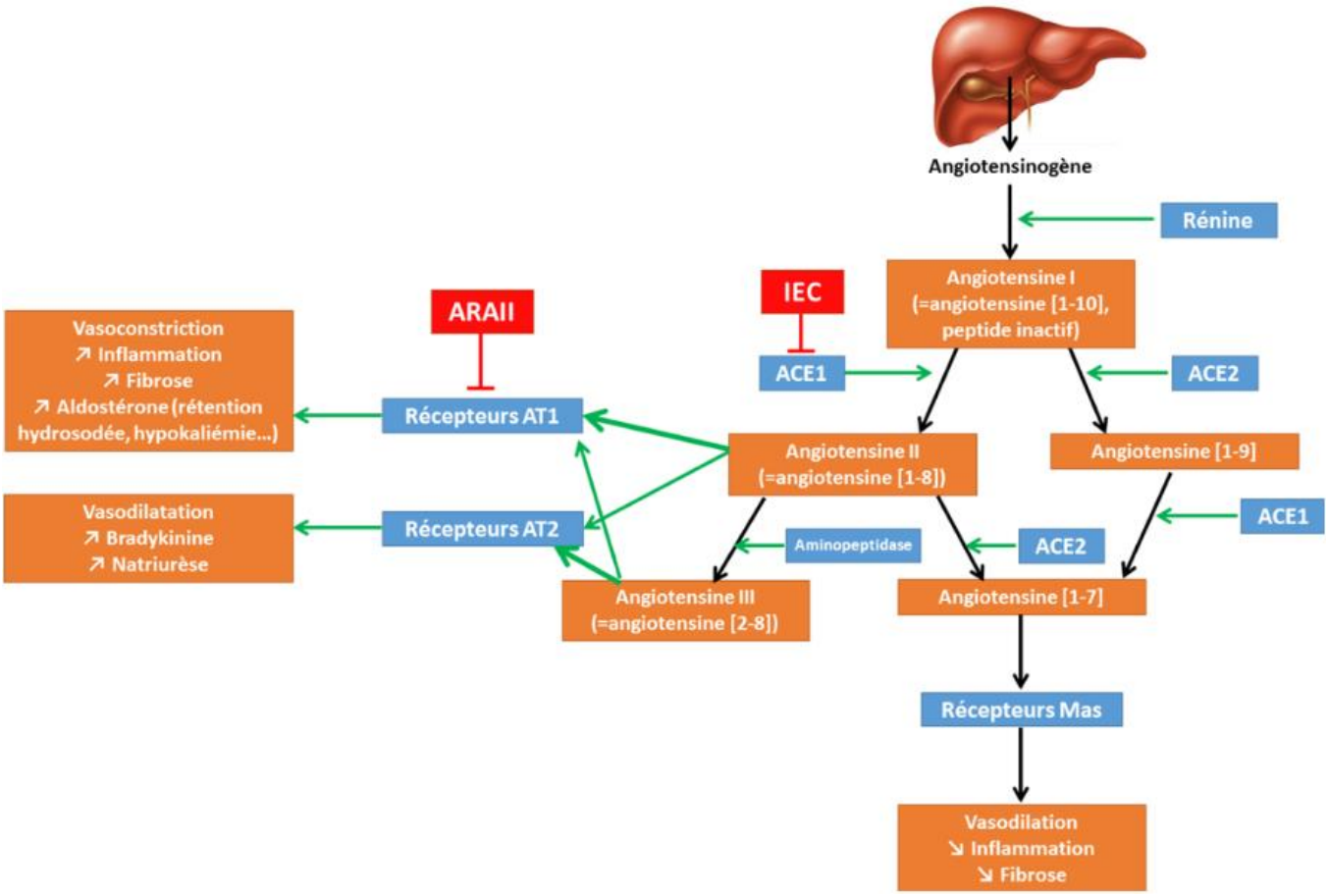


Figure 6 : Vue générale du SRAA en situation physiologique (ACE1 : enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ; ARAII : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). [15]

Le récepteur ACE2 est très présent au niveau des cellules alvéolaires pulmonaires mais on le trouve également sur les cellules de l'épithélium intestinal, des artères, du cœur, du rein, de la peau et des cellules nerveuses, ce qui pourrait expliquer les symptômes extrapulmonaires constatés chez certains malades. [17, 18]

② **Internalisation et libération du matériel génétique (ARN viral)**.

③ **Traduction de l'ARN viral en chaîne protéique** puis découpage en protéines virales. Le virus utilise la machinerie cellulaire *via* les ribosomes.

Au tout début de la traduction, deux polyprotéines précurseurs (pp1a et pp1b) sont produites. Elles « *possèdent une activité protéase, responsable de leur auto-clivage en plusieurs protéines maturées dites non structurales. Ces protéines forment le complexe réplicase-transcriptase (CRT) nécessaire à la multiplication du génome viral* ». [14]

④ **Réplication :** synthèse de nouvelles copies du génome et d'ARN messager grâce à l'ARN polymérase. C'est lors de cette étape que peuvent survenir des erreurs de

réplication à l'origine de nouvelles formes du virus appelées « mutants » ou « variants » ; ces erreurs peuvent être neutres, délétères ou favorables au virus en lui attribuant de nouvelles caractéristiques (cf. paragraphe suivant).

⑤ **Assemblage des différentes protéines virales** puis libération des virions par exocytose *via* les vésicules de transport de la cellule hôte. Ils sont alors prêts à infecter d'autres cellules.

2.4. Mutations du SARS-CoV-2

Les virus à ARN sont des virus qui mutent plus facilement que les virus à ADN. Cela est dû à leur manière de répliquer leur génome, processus générant des erreurs. Toutefois, le SARS-CoV-2 possède une exoribonucléase, enzyme corrigeant ces erreurs, ce qui le rend plutôt stable.

Banoun a recensé les mutations apparues depuis le début de la pandémie sur le SARS-CoV-2 et leur rôle dans l'évolution de cette pandémie (travail limité aux deux premières phases de la pandémie allant de décembre 2019 à l'été 2020). Il relève des mutations et des délétions importantes sur le plan de l'évolution virale qui sont apparues dans les gènes du SARS-CoV-2 codant pour des protéines interagissant avec le système immunitaire de l'hôte. La figure 7 résume ces différentes mutations associées à leur rôle confirmé ou supposé. [13]

Région génomique	Protéine	Mutation	Remarque	Rôle ou rôle supposé
Chef 5'UTR		Nucléotide muté		
		C251T	Clade G	Non transcrit
	Acide aminé muté			
orflab	NSP1	T265I	Excès de mutations	Evasion immunitaire
	NSP2	F106F		
	NSP3		Clade G silencieux	Interaction avec l'inflammasome
	NSP6	L37F	Clade V	Interaction avec l'immunité innée
		L3606F		
	NSP12	P323L	Clade G	ARN polymérase ARN dépendant
	NSP13	P504L		Hélicase
		Y541C		
	NSP14			Relecture des exonucléases
Spike	S	D614G	Absent dans RBD	Augmentation de l'infectivité
			Clade G	Augmentation de la charge virale URT
		N439K	dans RBD	Augmentation de l'infectivité
		Délétions		
orf3a	Viroporine	Q57H	USA	Libération cellulaire du virus
		G215V	Clade V (Chine)	Virulence de la réplication virale
orf8	ORF8	L84S	Clade S	Réponse immunitaire de l'hôte
		Délétions		Protéine immunogène
Nucléocapside	N	R203K	Clade GR	Augmentation de l'infectivité
		R202K	Ces 3 mutations sont liées	et de la réplication
		G204R		
orf10		Délétions		Région non codante, non essentielle

NSP, protéines non structurales ; ORF, cadre de lecture ouvert ; RBD, domaine de liaison aux récepteurs.

Figure 7 : Principales mutations observées chez le SARS-CoV-2 et corrélées au rôle des régions mutées, d'après Banoun. [13]

Il peut s'agir de substitutions ou de délétions de nucléotides, la plupart de ces mutations n'étant pas préoccupantes. Cependant, depuis fin 2020 on voit l'apparition de variants du virus présentant des modifications problématiques :

- le variant Alpha (« britannique » ou B.1.1.7) est plus contagieux. En effet, il posséderait une capacité accrue de transmission de 50 à 70% supérieure aux SARS-CoV-2 dits « classiques ». [19] Il est également plus souvent responsable de formes sévères de COVID-19 ; [9]
- les variants Bêta (« sud-africain » ou B.1.351) et Gamma (« brésilien » ou P.1) présenteraient une modification de leur antigénicité, ce qui se traduit par une sensibilité moindre à l'immunité acquise par un vaccin ou une infection antérieure ;
- le variant Delta (« indien » ou B.1.617.2) serait plus contagieux que les deux premiers et moins sensible à l'immunité acquise ;
- le variant « breton » est difficile à détecter avec les tests diagnostiques classiques ; [9]
- le variant Omicron (B.1.1.529), identifié pour la première fois début novembre 2021 au Botswana (Afrique australe), comporte plus de 30 mutations de la protéine

Spike. Ce variant rejoint les variants Alpha, Bêta, Gamma et Delta sur la liste actuelle des variants préoccupants de l'OMS. Il serait plus contagieux mais moins dangereux que le variant Delta. [20] En moins de deux mois, le variant Omicron est devenu majoritaire en France : 74% des tests criblés montrent un profil compatible avec le variant Omicron en fin de la 52e semaine de 2021. [21]

2.5. L'immunité face au SARS-CoV-2

L'infection par le SARS-CoV-2 déclenche la production de molécules impliquées dans l'inflammation : des cytokines (IL-6, IL-8, IL-10…), molécules du système immunitaire participant à la défense de l'organisme, et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules ont une activité antivirale locale en attirant les cellules immunitaires compétentes (monocytes, macrophages, lymphocytes T) qui vont éliminer les cellules infectées.

Si cette réponse initiale est inefficace, la production des cytokines va s'emballer et engendrer une réaction inflammatoire disproportionnée appelée « orage cytokinique ». Cette production excessive et incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires va entraîner la dégradation rapide des organes vitaux, et peut mettre en jeu le pronostic vital nécessitant une hospitalisation en réanimation. Cette réponse est souvent observée autour du 8e jour suivant le début des symptômes. [9]

La plupart des personnes infectées produisent des anticorps dirigés contre la protéine présente à la surface du virus, la protéine Spike. Ces immunoglobulines de type M et G sont produites après la première semaine et atteignent un pic entre la 2e et la 3e semaine suivant l'infection. Ensuite, le taux de ces anticorps semble décroitre avec le temps et on ne peut pas dire combien de temps ils persistent. Ce sont ces anticorps qui sont détectés par les tests sérologiques (cf. paragraphe 3.4.1.).

De plus, ces anticorps ne sont pas forcément neutralisants c'est-à-dire capables d'empêcher une nouvelle infection. Ils témoignent ainsi plus de la rencontre entre l'organisme et le virus que d'une protection contre une nouvelle infection. [9]

À partir des nombreuses données scientifiques publiées depuis l'apparition de la pandémie de COVID-19, Mazzoni et coll. [22] ont identifié six caractéristiques décrivant les principales altérations apparaissant durant la phase précoce de l'infection au SARS-CoV-2 et au cours de la maladie (Figure 8) :

- une activité IFN de type I dérégulée empêchant la mise en place d'une réponse antivirale rapide et efficace. Diverses études supposent que ce retard de production de l'IFN de type I dû au virus est la première étape de l'aggravation de la COVID-19 ;

- une hyper inflammation : certains malades présentent un syndrome hyper inflammatoire caractérisé par des élévations des marqueurs pro-inflammatoires et une défaillance multi-organique (cf. la notion d' « orage cytokinique ») ;

- une lymphopénie (en particulier diminution du nombre de cellules T circulantes, B, NK et NKT). Cette lymphopénie ne se limite pas aux cellules circulantes mais a lieu également dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques) et présente une similarité avec l'infection par le SARS-CoV ;

- une déficience lymphocytaire caractérisée par une forte altération de la fonctionnalité des lymphocytes innés et adaptatifs du fait de la production retardée d'IFN de type I, d'une tempête de cytokines qui en découle et d'une incapacité à éliminer le virus ;

- une réponse myéloïde déréglée, caractérisée par des altérations quantitatives et qualitatives du compartiment cellulaire myéloïde (en autres, cellules immatures dans la circulation sanguine, neutrophiles et monocytes touchés, apparition de cellules myéloïdes suppressives (MDSC pour *myeloid-derived suppressor cells*) aux propriétés immunosuppressives) révélant la progression de la COVID-19 vers la phase sévère ;

- et une immunité adaptative hétérogène au SARS-CoV-2. Plusieurs études ont observé que l'induction rapide des lymphocytes T spécifiques du SARS-CoV-2 est associée à une maladie légère, tandis qu'une réponse tardive se produit chez les patients gravement malades. [23]

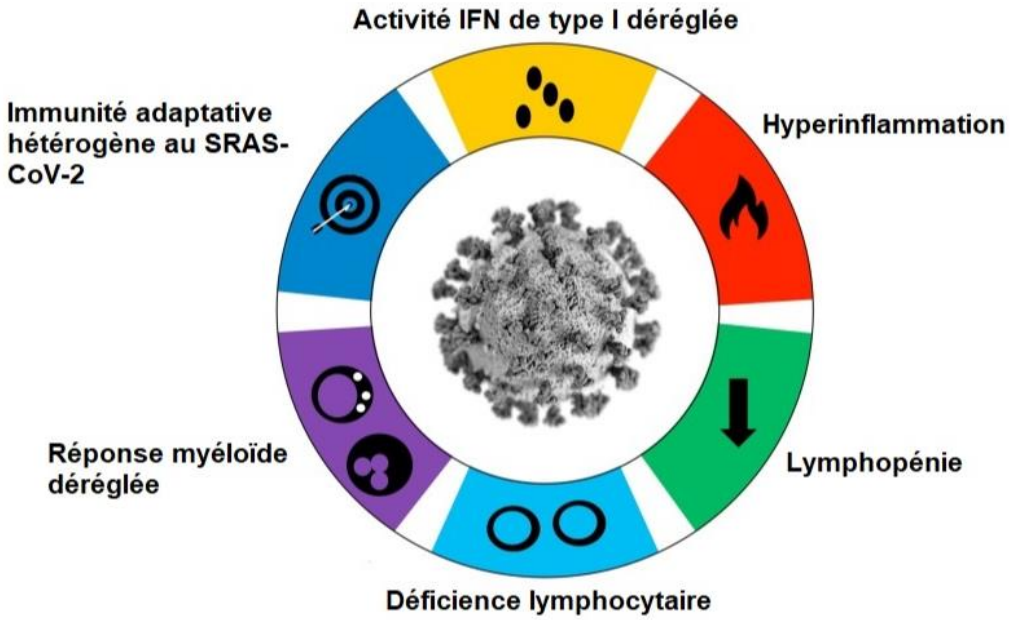


Figure 8 : Caractéristiques de la réponse immunitaire chez les patients atteints par la COVID-19. [L'ultrastructure du SARS-CoV-2 est reproduite à partir de *Public Health Image Library* (PHIL ID #23312)]. [22]

Concernant l'immunité de la femme enceinte, nous l'abordons au paragraphe 3.3.1.

3. Femme enceinte et COVID-19

Les défis des infections émergentes chez la femme enceinte sont les suivantes :

- Quelle morbi-mortalité chez la femme enceinte ?
- Les mesures prophylactiques ou les traitements sont-ils indiqués chez la femme enceinte ?
- Quel impact a l'infection sur l'embryon, le fœtus ou le nourrisson ?
- Comment diagnostiquer l'infection chez le nourrisson ?

On en revient donc à la notion de balance bénéfices/risques.

Les données fournies par les précédentes pandémies ainsi que par la grippe saisonnière suggèrent que les femmes enceintes seraient exposées à un risque accru de morbidité et de mortalité lié à l'infection. [24] Cependant, il n'existe pas de données permettant de savoir si la grossesse augmente la sensibilité au COVID-19. [10]

En examinant les revues systématiques réalisées sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV, il a été observé des complications chez la femme enceinte et le nourrisson :

- un taux de décès maternel respectivement de 18 et 25% pour le MERS-CoV et le SARS-CoV. [25] Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Saccone et coll. [26]

- des taux élevés de complications fœtales (dont diminution de la croissance fœtale, accouchement prématuré, syndrome de détresse respiratoire chez les prématurés). [25]

Par conséquent, des inquiétudes concernant l'effet de l'infection par le SARS-CoV-2 sont justifiées chez les femmes enceintes, d'autant plus chez celles ayant une activité professionnelle durant leur grossesse, le fait de travailler les exposant à des contacts interhumains.

3.1. Épidémiologie

Selon l'*European Center for Disease prevention and Control* (ECDC), durant la période allant du 31 décembre 2019 à la 2e semaine de 2022, dans la population générale, on dénombre 328.558.243 cas de COVID-19 (Figure 9) dont 5.548.696 décès (Figure 10). [1] Le taux de mortalité serait de l'ordre de 1% mais il est certainement inférieur si l'on tient compte des cas asymptomatiques.

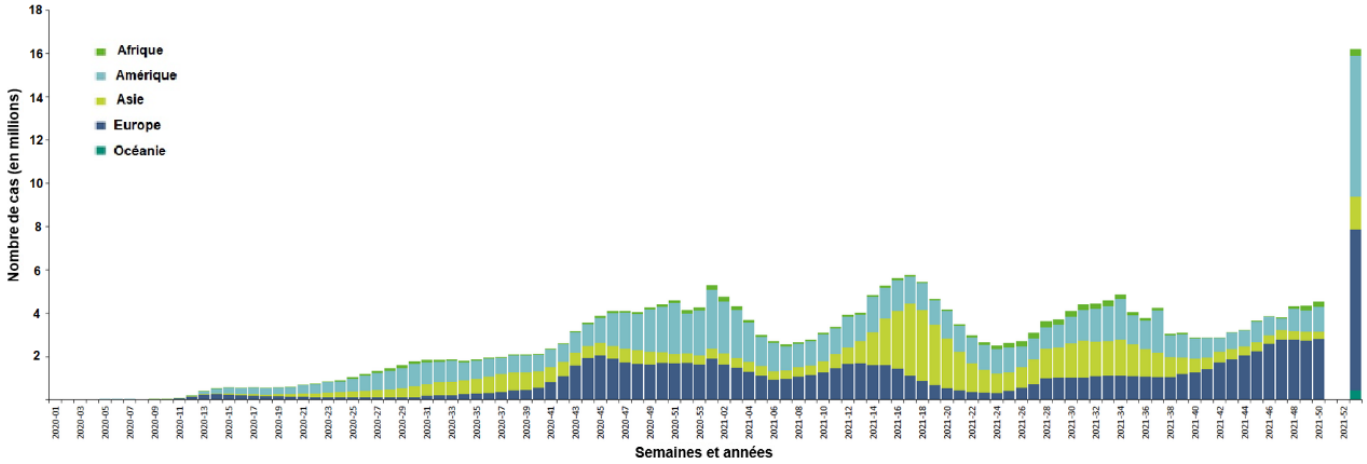


Figure 9 : Distribution des cas de COVID-19 dans le Monde, à la semaine 01 de l'année 2022, d'après l'ECDC (selon la définition de cas et les stratégies de test appliquées dans les pays affectés). [1]
Remarque : en raison des festivités de fin d'année et des vacances de l'ECDC, le processus de collecte des données n'a pas été effectué entre le 23 décembre 2021 et le 2 janvier 2022, et toutes deux réunies.

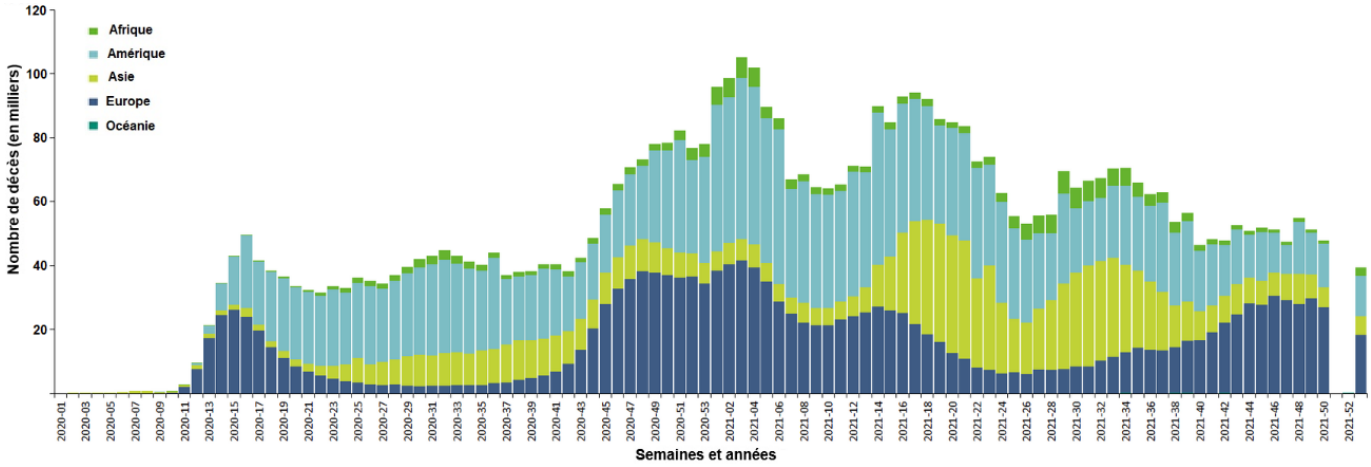


Figure 10 : Distribution des décès dus au COVID-19 dans le Monde, à la semaine 01 de l'année 2022, d'après l'ECDC. [1] Remarque : en raison des festivités de fin d'année et des vacances de l'ECDC, le processus de collecte des données n'a pas été effectué entre le 23 décembre 2021 et le 2 janvier 2022, et toutes deux réunies.

Le taux de reproduction de base R0 (nombre moyen d'infections secondaires produites lorsqu'un individu infecté est introduit dans une population où l'ensemble des individus est sensible) est de 2,2. [27] Lorsqu'on a un R0 supérieur à 1, on se trouve dans une situation épidémique. En comparaison, le R0 de la grippe espagnole de 1918 a été calculé à 2,3, celui de la tuberculose à 10 et celui de la rougeole compris entre 12 et 18. [28]

Concernant les enfants, et selon les données les plus récentes de la littérature [29, 30] :

- ✓ le rôle des enfants dans la transmission du SARS-CoV-2 n'est toujours pas clair (grande hétérogénéité entre les études) ;
- ✓ les jeunes enfants (surtout de 0 à 3 ans) sont plus susceptibles de transmettre l'infection par le SARS-CoV-2 que les enfants plus âgés ;
- ✓ le risque d'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 est plus faible chez les enfants que chez les adultes ;
- ✓ l'enfant infecté est le plus souvent asymptomatique, les formes sévères hospitalisées étant rares.

Concernant les nouveau-nés :

- ✓ 26 études portant sur 44 nouveau-nés ont remarqué que 25% des nouveau-nés étaient asymptomatiques tandis que les autres ne présentaient que de légers symptômes d'infection respiratoire et/ou des symptômes gastro-intestinaux ; [31]

✓ une étude américaine portant sur 18 nouveau-nés de plus de 90 jours, testés positifs au SARS-CoV-2, a révélé que tous avaient seulement souffert d'une légère maladie fébrile. [32]

✓ ces premières études sont donc plutôt rassurantes sur les effets de la COVID-19 sur les nourrissons.

3.2. Contagiosité/transmission

3.2.1. Transmission interhumaine

La transmission de la COVID-19 est principalement interhumaine. La transmission du virus est similaire à celle de la grippe (famille des *Orthomyxoviridae*) et d'autres agents pathogènes respiratoires ; une personne infectée va transmettre le virus à une personne saine par deux voies principales :

- un contact direct avec la personne infectée – proximité inférieure à 1 mètre sur une durée de plus de 15 minutes – ou une surface qu'elle aura contaminée. Dans ce cas, ce sont les gouttelettes qui sont incriminées ;
- une transmission aérienne ou aéroportée du virus *via* des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée.

On émet des gouttelettes (de 1 µm à 1 mm) quand nous parlons, crions, chantons, toussons ou éternuons. En l'absence de masque, ces gouttelettes vont se déposer par gravité sur les surfaces alentour. Une personne saine peut alors se contaminer en touchant ces surfaces avec ses mains puis en les portant à la bouche, le nez ou les yeux.

Les aérosols (quelques nm à 100 µm) ressemblent plus à la vapeur que notre nez et notre bouche émettent lorsqu'il fait froid. D'une taille inférieure aux gouttelettes, ils peuvent rester en suspension dans l'air et infecter d'autres personnes, en particulier s'il n'y a pas de port de masque ou que la pièce est mal ventilée. Dans la pratique, on émet des gouttelettes et des aérosols en continu ; la distinction reste donc artificielle.

Concernant les autres liquides biologiques comme le sperme, les sécrétions vaginales, les urines et les selles, le virus y a été rarement retrouvé. Les exceptions concernent des patients ayant développé une forme grave de la COVID-19. [9] Cependant, lors d'études menées sur la femme enceinte infectée, on a retrouvé le virus dans le placenta, le sang de cordon, le liquide amniotique et le lait maternel (cf. paragraphe suivant). [33]

La période d'incubation du virus dure en moyenne 5 à 6 jours mais peut s'étendre de 2 à 14 jours, d'où une période de quarantaine recommandée initialement à 14 jours pour toute personne détectée cas contact.

Concernant la période de contagiosité, elle débute 2 jours avant l'apparition des premiers symptômes, est maximale à l'apparition des symptômes puis diminue progressivement à partir du 7e jour et peut persister jusqu'à 10 jours, voire exceptionnellement jusqu'à 14 jours après le début des symptômes (Figure 11). Cette cinétique montre à quel point cette pathologie a un fort potentiel épidémique car la personne est contagieuse alors même qu'elle ne manifeste aucun signe clinique qui conduirait à la mettre en isolement.

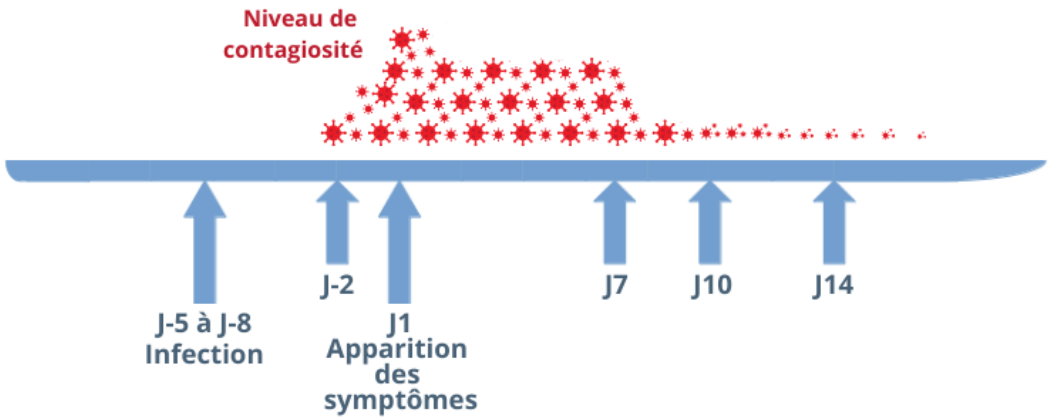


Figure 11 : Niveau de contagiosité d'une personne infectée par le SARS-CoV-2 au cours du temps, d'après l'INSERM. [9]

3.2.2. Transmission *intra utero*

Parmi les coronavirus infectant l'humain, nous savons que les virus 229E, NL63, OC43 et HKU1 peuvent être transmis verticalement de la mère à l'enfant. [34] Cependant, concernant le SARS-CoV et le MERS-CoV, les scientifiques n'ont actuellement pas assez d'informations pour prouver une transmission verticale. [35, 36]

Le récepteur ACE2 du SARS-CoV et du SARS-CoV-2 a été détecté dans le placenta, laissant suggérer une possible transmission verticale. Concernant le corécepteur TMPRSS2 – indispensable à l'entrée du virus dans la cellule –, il pourrait être exprimé après la 24e semaine de grossesse. [33]

Dans une méta-analyse portant sur 50 études concernant 606 nouveau-nés, Deniz et coll. ont recensé : [33]

- vingt nouveau-nés présentant des signes d'infection par le SARS-CoV-2 (dix-sept résultats positifs par RT-PCR des prélèvements nasopharyngés, et trois nouveau-

nés présentant un taux élevé d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans leurs échantillons de sérum) ;

- huit tissus placentaires positifs au SARS-CoV-2 ;
- et un liquide amniotique testé positif.

Il est à noter que ces dix-sept nouveau-nés présentant un résultat positif à la RT-PCR ne sont pas forcément des cas de transmission verticale. En effet, un écouvillon nasopharyngé positif sans autre prélèvement positif (au niveau du placenta, du liquide amniotique ou du sang de cordon) ne valide pas une transmission intra-utérine. Cela peut être une transmission néonatale lors de l'accouchement ou une transmission de la mère à l'enfant par contact rapproché. D'autre part, ces études n'ont pas toutes effectué les prélèvements nécessaires permettant de conclure à une transmission verticale. Enfin, il est à noter que la possibilité d'une transmission verticale peut aussi dépendre de la charge virale de la mère.

Des analyses placentaires sur les femmes enceintes atteintes du SARS-CoV ont montré une vasculopathie thrombotique entraînant une diminution de la perfusion fœtale. [37] D'autres études ont rapporté des complications graves telles que la mort périnatale, la naissance prématurée ou le retard de croissance intra-utérin. [38] Le SARS-CoV-2 pourrait avoir des conséquences périnatales similaires car plusieurs études rapportent la présence d'une malperfusion vasculaire fœtale. Le placenta serait donc encore impliqué ; l'étude conclut que *« [Le SARS-CoV-2] pourrait entraîner des résultats défavorables pour le fœtus et la mère en raison d'effets systémiques et locaux possibles sur le placenta. »* [33]

Une autre méta-analyse réalisée par Kotlyar et coll. [39] concerne 936 nouveau-nés issus de mères atteintes de la COVID-19. Cette étude révèle que vingt-sept nouveau-nés (3,2%) présentaient un résultat positif au SARS-CoV-2 (recherche d'ARN viral par écouvillonnage nasopharyngé) sans conséquence significative pour eux. Ce résultat est conforme à ceux trouvés dans des études réalisées en Chine (2,0% soit 8/397) et en dehors de ce pays (2,7% soit 14/517).

Si on entre dans les détails de la méta-analyse de Kotlyar et coll. [39], la présence d'ARN viral du SARS-CoV-2 a été trouvée dans :

- le sang du cordon (1/34 soit 2,9%),
- des échantillons de placenta (2/26 soit 7,7%),
- des écouvillons fécaux ou rectaux (3/31 soit 9,7%).

Par contre, aucune trace d'ARN viral n'a été relevée dans le liquide amniotique (0/51), ni dans dix-sept échantillons d'urine.

Notons que la sérologie néonatale était positive dans trois des 82 échantillons (3,7%) (sérologie basée sur la présence d'immunoglobulines M).

Tout en soulignant une possible transmission verticale du coronavirus chez la femme enceinte, Kotlyar et coll. [39] concluent leur étude en soulignant que de nombreuses questions restent sans réponse concernant cette transmission, en autres, de savoir si ce virus peut traverser le placenta *in utero* et provoquer une infection dans les tissus fœtaux. De plus, il est nécessaire de comprendre si la sensibilité à ce virus varie selon l'âge gestationnel.

Pour conclure sur ce point essentiel de la transmission *intra utero* du SARS-CoV-2, celle-ci est possible (et dépendrait de la charge virale de la mère) et semble se produire dans une minorité de cas d'infection maternelle au COVID-19 au 3e trimestre de grossesse. Il est à souligner qu'on n'est pas pleinement sûr que la contamination des vingt nouveau-nés sur 606 (3,3% de positivité) soit due à une transmission verticale. [33, 9] Une analyse plus approfondie sur le lien charge virale maternelle et le risque de transmission est nécessaire. Par contre, par manque de données, on ne peut pas conclure sur une éventuelle transmission verticale en début de grossesse (1er trimestre) et sur un risque de morbidité et de mortalité fœtale.

3.2.3. Transmission mère-enfant/néonatale

Il existe une possibilité de contamination fécale pendant l'accouchement par voie basse, le virus infectant le nouveau-né par le nasopharynx. Il pourrait donc être bienvenu de réaliser des écouvillonnages rectaux maternels avant les accouchements par voie naturelle. [33]

De plus, il est très probable que la mère infecte son bébé dans les premières heures de vie. Heureusement, la COVID-19 chez le nourrisson reste sans gravité dans la majorité des cas. [9]

3.2.4. Transmission *via* l'allaitement

Dans la revue systématique de Deniz et coll., trois résultats positifs de l'analyse par RT-PCR du lait maternel sur six prélèvements ont été signalés. [40, 41, 42]

Cependant, la contamination du lait maternel pourrait être due à des gouttelettes respiratoires, et ce, malgré une hygiène rigoureuse. [33]

3.3. Physiopathologie

3.3.1. Changements physiologiques de la grossesse

Une grossesse entraîne des changements physiologiques de tout l'organisme maternel, avec retour à la normale après l'accouchement. [43, 44] On observe des :

- **Modifications cardio-vasculaires et hémodynamiques :**

  - augmentation de la fréquence cardiaque qui passe de 70 à 90 battements/minute (augmentation de 15%),

  - augmentation du volume d'éjection systolique,

  - et par conséquent, augmentation du débit cardiaque de 30 à 50% pour les besoins de la circulation utéro-placentaire, pour augmenter la clairance des déchets fœtaux ainsi que pour la thermorégulation,

  - hypervolémie (augmentation du volume sanguin total) proportionnellement au débit cardiaque,

  - régulation positive du récepteur ACE2 entraînant une vasodilatation et donc une diminution de 20% de la pression artérielle. Celle-ci s'observe entre la 7^{e} et la 28^{e} semaine d'aménorrhée (SA), puis retour à la normale.

- **Modifications hématologiques :**

  - abaissement de l'hémoglobine par hémodilution : anémie physiologique de la grossesse,

  - besoin en folates amenant à une supplémentation en acide folique (Spéciafoldine®) à partir du moment où il y a un projet de grossesse jusqu'à 8 SA,

  - augmentation des besoins en fer qui amène souvent à une supplémentation,

  - état d'hypercoagulabilité dont le but est de prévenir les hémorragies du post-partum. Mais cela crée un risque de maladie thrombo-embolique veineuse. Pour limiter ce risque, il est conseillé de porter des chaussettes ou des bas de compression sur toute la durée de la grossesse ainsi que dans les semaines qui suivent l'accouchement.

- **Modifications rénales et urinaires :**

  - l'hypotonie vésicale et la diminution du tonus du sphincter urétro-vésical sont responsables de l'augmentation du risque d'infections urinaires chez la femme enceinte,

- augmentation du taux de filtration glomérulaire de 30 à 50% entraînant une protéinurie et une glycosurie physiologiques.

- **Modifications respiratoires :**

  - augmentation de 20 à 30% des besoins en oxygène pour le fœtus et le placenta, d'où l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 16 cycles/min,
  - œdème affectant la muqueuse des voies respiratoires,
  - élévation du diaphragme due à l'augmentation de la taille de l'utérus.

- **Modifications hépatiques et digestives :**

  - augmentation de l'appétit et donc augmentation des apports alimentaires de 200 kcal/jour,
  - présence possible de pyrosis (reflux gastro-œsophagien),
  - constipation par augmentation du temps de transit et de la résorption de l'eau au niveau du côlon,
  - augmentation du risque de lithiase biliaire.

- **Modifications de l'appareil locomoteur :**

  - hyperlaxité de certaines articulations d'où douleurs lombosacrées, crampes, sciatalgie, syndrome de Lacomme[1]...

- **Modifications ophtalmologiques** (myopie de fin de grossesse, presbytie transitoire)

- **Modifications odontologiques** (œdème gingival, caries, érosion dentaire)

- **Modifications métaboliques :**

  - deux périodes successives : anabolisme tissulaire (stockage des nutriments) aux deux premiers trimestres. Au contraire, au troisième trimestre, on a un processus catabolique permettant la mobilisation des réserves maternelles,
  - risque de diabète gestationnel.

- **Modifications dermatologiques :**

  - pigmentaires : hyperpigmentation corporelle, apparition d'un mélasma ou chloasma ou « masque de grossesse », apparition de nouveaux nævus,

[1] Distension des articulations sacro-iliaques et atteinte des ligaments et des tendons, entraînant une douleur qui est le symptôme principal (syndrome classé souvent dans les troubles mineurs de la grossesse).

- vasculaires : œdèmes, cutis marmorata, angiomes, varices, *Molluscum fibrosum gravidarum* ou acrochordon,

- des phanères : hyperpilosité, chute des cheveux dans les mois suivants l'accouchement,

- des glandes sudorales et sébacées : acné, transpiration plus intense,

- vergetures.

- **Modifications gynécologiques** (congestion vulvaire, modification des seins)

- **Modifications immunitaires** :

- la grossesse conduit à un paradoxe immunologique unique ; en effet, le système immunitaire de la femme enceinte doit subir des adaptations complexes afin de permettre la tolérance du fœtus semi-allogénique tout en maintenant simultanément des défenses robustes contre d'éventuels agents pathogènes invasifs.

Le système du complément est essentiel pour qu'une grossesse se déroule dans les meilleures conditions du fait de son rôle primordial dans la défense de l'hôte. [45] Pour mener à bien les étapes de la grossesse, l'homéostasie doit se faire par l'équilibre entre la régulation et l'activation du système du complément. Une activation excessive de ce système peut entraîner une issue défavorable de la grossesse. [46] La méta-analyse de Cornish et coll. [45] sur l'immunité innée et l'infection virale durant la grossesse soulignent bien combien les infections virales aiguës remettent en question cet équilibre critique entre la tolérance immunitaire et la défense contre l'infection. Il est important de comprendre ce processus, en particulier en ces temps où la COVID-19 pose un grave problème de santé publique et pourrait perturber une grossesse normale. Du fait que l'infection par la grippe et l'hépatite E augmente la mortalité chez les femmes enceintes [47], on est en droit d'être préoccupé par la COVID-19.

- Altération de l'immunité à médiation cellulaire : atténuation de la réponse de type Th1 (microbicide et pro-inflammatoire avec comme médiateurs IFN-γ, IL-1α, IL-1β, IL-6, et IL-12) avec un déplacement vers le type Th2 (anti-inflammatoire avec comme médiateurs IL-4, IL-10, IL-13 et TGF-β). Plus exactement, le 1er et le 3^{e} trimestre verront une réponse pro-inflammatoire tandis que le second trimestre verra une réponse anti-inflammatoire ; [48]

- Sensibilité accrue et risque de rechute ou d'exacerbation des infections (malaria, toxoplasmose, maladie de Hansen = lèpre, tuberculose).

3.3.2. Symptômes

30 à 60% des sujets infectés sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques, en particulier chez les jeunes enfants (moins de 12 ans). [49] Mais, il est à signaler que dès le printemps 2020, une augmentation anormale de cas proches de la maladie de Kawasaki et des cas de myocardites furent observés chez certains enfants après avoir été contaminés par le SARS-CoV-2 (le plus souvent 4 à 6 semaines après). [50, 51] Ces syndromes ont été regroupés sous l'appellation de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) qui est une pathologie rare et sévère : 702 cas en lien avec la COVID-19 (dont un décès) ont été recensés en France au 21 novembre 2021 et 74% des enfants ont été hospitalisés en soins intensifs [52, 53, 54].

Chez les personnes symptomatiques, les symptômes sont variables en nature et en sévérité :

- signes classiques d'infection respiratoire : dyspnée liée à l'accumulation de liquide dans les bronchioles, fièvre et toux ;
- myalgies, céphalées, maux de gorge, congestion nasale, nausées, vomissements, diarrhées… ;
- l'agueusie et/ou l'anosmie[2] en l'absence de rhinite – 30 à 50% des adultes infectés avec une prédominance féminine – est très évocateur du diagnostic de la COVID-19 ;
- sur le plan dermatologique : érythème, éruption, engelures (orteils) ;
- chez les personnes âgées : malaises, chutes à répétition, état confusionnel, en l'absence de cause explicative.

3.3.3. Facteurs de risque

Certaines personnes ont plus de risques de développer une forme grave de la maladie lorsqu'elles présentent les facteurs de risque suivants [7, 55] :

- être de sexe masculin ;
- être âgé de 65 ans et plus ;
- présenter une obésité (IMC supérieur à 30 kg/m²) ;

[2] Agueusie : perte du goût ; anosmie : perte de l'odorat.

- avoir des antécédents cardio-vasculaires : hypertension artérielle compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédents d'AVC ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- avoir un diabète non équilibré ou présentant des complications ;
- présenter une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale (BPCO, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment) ;
- présenter une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- être atteint d'un cancer évolutif et sous traitement (hors hormonothérapie).

Par extrapolation des connaissances sur la grippe, le SARS-CoV ou le MERS-CoV, sont également inclus les cas suivants :

- être atteint d'une immunodépression congénitale ou acquise :
  - médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive ;
  - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 inférieurs à 200/mm^3 ;
  - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
  - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement ;
- être atteint de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- présenter un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;
- **être au troisième trimestre de la grossesse ;**
- être atteint d'une maladie du motoneurone, d'une myasthénie grave, de sclérose en plaques, de la maladie de Parkinson, de paralysie cérébrale, de quadriplégie ou hémiplégie, d'une tumeur maligne primitive cérébrale, d'une maladie cérébelleuse progressive ou d'une maladie rare.

3.3.4. Risques pour la femme enceinte

Les femmes enceintes sont potentiellement plus sensibles aux infections virales sévères en raison du passage de l'immunité cellulaire à l'immunité humorale, avec une

diminution de l'immunité cellulaire et une augmentation de l'immunité humorale pendant la grossesse et la puerpéralité. [56, 57] Les travaux sur le virus de la grippe A (sous-type H1N1) et les souches de rhinovirus chez les femmes enceintes en bonne santé ont montré des réponses IFN significativement réduites, faisant suggérer qu'il existe une vulnérabilité accrue aux infections virales graves pendant la grossesse. [58]

Premièrement, l'altération de l'immunité à médiation cellulaire conjuguée aux modifications physiologiques respiratoires rendent les femmes enceintes plus vulnérables aux pathogènes respiratoires. COVID-19 ou non, des signes d'infection respiratoire (toux et fièvre) doivent pousser à consulter systématiquement car ils augmentent le risque d'accouchement prématuré.

Deuxièmement, il existe une expression plus élevée des récepteurs ACE2 durant la grossesse entraînant un risque élevé de complications liées à l'infection par le SARS-CoV-2. Cependant, en se liant au récepteur ACE2, ce virus entraîne une régulation négative du récepteur, ce qui réduit le taux d'angiotensine (vasodilatateur) et peut imiter ou aggraver la vasoconstriction, l'inflammation et les effets pro-coagulopathiques qui se produisent dans la pré-éclampsie. Parmi les effets indésirables, la pré-éclampsie serait ainsi de 2 à 5 fois plus fréquente chez les femmes enceintes atteintes de COVID-19. [24, 59]

Une étude de cohorte prospective sur les femmes enceintes a observé plus de complications chez celles atteintes par le SARS-CoV-2 que chez les non infectées (12,9% vs 4,5%, $P < 0,001$). [60]

3.3.5. Evolution, complications et séquelles

Dans 80% des cas, les symptômes restent légers à modérés et durent de 7 à 10 jours. Cependant, chez certains patients, la dyspnée peut mener à une hospitalisation pour mise sous oxygène ou à une oxygénothérapie à domicile.

Dans 15 à 20% des cas restants, une deuxième phase de la maladie va débuter 10 jours environ après le début des symptômes. Elle concerne majoritairement les personnes présentant des facteurs de risque (cf. paragraphe 3.3.3.). Cette phase est due à un syndrome hyper-inflammatoire (cf. paragraphe 2.5.) et se caractérise par l'arrivée brutale d'une détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation, hospitalisation pouvant durer jusqu'à trois semaines. [12]

D’autres complications potentiellement graves peuvent également survenir : insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque, évènements thromboemboliques, surinfections bactériennes ou septicémie.

Concernant la survenue de séquelles, les données de la littérature sont peu nombreuses mais s’étofferont avec le temps. Voici les séquelles observées actuellement :

- Certains patients présentent une persistance de symptômes durant plusieurs semaines voire plusieurs mois : fatigue importante, symptômes cardio-pulmonaires, troubles neurologiques, douleurs musculaires et articulaires, symptômes digestifs et cutanés. On parle dans ces cas-là de « Covid long » ;
- Six mois après l’infection, 60% des patients hospitalisés présentent encore au moins un de ces symptômes, et 25% trois symptômes ou plus. Mais cela touche aussi des patients qui ont présenté des formes peu sévères de la maladie ; [61]
- La maladie impacte la santé mentale avec un risque d’anxiété ou de dépression voire même de troubles du stress post-traumatique pour les patients ayant été en réanimation. [9]

3.4. Diagnostic/dépistage

3.4.1. Dépistage biologique

On distingue 2 types de tests biologiques :

- Les tests recherchant la présence du virus dans l’organisme à un instant *t* et permettant donc de dire si l’on est porteur du virus ou non :

- **Les tests virologiques** qui détectent le matériel génétique du virus par une méthode d’amplification des fragments du génome viral (RT-PCR pour *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* ou réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse). Il en existe 2 types selon la nature du prélèvement :

  - ceux réalisés à partir d’un **prélèvement nasopharyngé** des cellules de la muqueuse respiratoire. Le virus est détectable à partir de 2-3 jours avant l’apparition des symptômes jusqu’à 7-10 jours après. Certaines personnes conservent des traces de matériel génétique du virus passé ce délai ; un test peut alors s’avérer positif alors qu’elles ne sont plus contagieuses. De par sa sensibilité, ce type de prélèvement reste la méthode de référence pour la détection de l’infection ;

- ceux réalisés à partir d'un **prélèvement salivaire** qui ont une sensibilité estimée à 85%, ce qui est un peu inférieur (de 3 à 11%) à celle des tests sur prélèvement nasopharyngé. De plus, on observe une grande hétérogénéité dans les conditions de réalisation, d'analyse des échantillons et entre les kits utilisés, hétérogénéité impactant la performance de ces tests. Il y a donc des conditions optimales de réalisation à respecter. Ces tests sont indiqués en seconde intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile voire impossible (déviation de la cloison nasale, jeunes enfants, patients présentant des troubles psychiatriques…), et en première intention lors de dépistage à grande échelle dans les écoles, les universités, pour le personnel des Ehpad ou des établissements de santé... [62]

- **Les tests antigéniques** détectant une des protéines du virus, généralement la protéine N de la nucléocapside. Le prélèvement, nasal ou nasopharyngé, est mélangé à un réactif, puis quelques gouttes sont déposées sur une bandelette semblable à celle d'un test de grossesse. Le résultat est connu au bout de 30 minutes. Ces tests ont l'avantage d'être simples et rapides mais sont moins sensibles (50-60% en l'absence de symptômes) que les tests virologiques. Une confirmation du résultat par RT-PCR peut s'avérer nécessaire.

➢ Les tests qui cherchent à savoir si l'on a déjà été infecté par le virus : **les tests sérologiques** sur prélèvement sanguin. Réalisés en laboratoire, ils détectent les anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2. Un test sérologique anti-protéine *Spike* positif indique qu'on a été vacciné alors qu'un test sérologique anti-*Spike* et anti-protéine de nucléocapside indique qu'on a été infecté par le SARS-CoV-2. Cependant, il est possible de réaliser un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) en officine : ces tests reposent sur le même principe mais sont moins sensibles.
Il est à noter que l'on ignore actuellement si la présence de ces anticorps confère une immunité contre une nouvelle infection (anticorps neutralisants) et quelle est la durée de cette protection éventuelle. La demi-vie des anticorps anti-nucléoprotéine serait de 52 jours alors que celle des anticorps anti-*Spike* serait de 85 jours. [63] Enfin, chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, le taux d'anticorps serait plus faible que chez les patients ayant présenté une forme clinique grave (différence statistiquement significative pour les Immunoglobulines G ; $p = 0,005$). [64]

3.4.2. Dépistage radiologique

L'imagerie de référence est le scanner thoracique sans injection (sensibilité et spécificité autour de 90%). *« Le scanner est indiqué chez tout patient ayant un diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19, présentant une dyspnée ou une désaturation. »* La quantification de l'extension des lésions a une valeur pronostique. Enfin, il peut être intéressant de proposer un scanner thoracique à 3 mois aux patients qui ont été hospitalisés, cela dans le but d'observer ou non des lésions résiduelles. [65]

3.5. Prévention/prophylaxie

3.5.1. Les gestes barrières [66]

Nous avons vu que le SARS-CoV-2 se logeait au niveau pulmonaire et que la transmission se faisait par les gouttelettes et les aérosols que nous produisons à chaque respiration ou lorsque nous parlons, toussons, éternuons, nous mouchons…
Les mesures barrières ont donc été instaurées dans le but de limiter voire d'empêcher la transmission du virus d'une personne contaminée à une personne saine. Ces mesures, décrites ci-dessous, comprennent des règles d'hygiène de base et des mesures de distanciation physique et de restriction vis-à-vis de nos contacts sociaux :

- se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique,
- tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir,
- se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter à la poubelle après le premier usage,
- éviter de se toucher le visage,
- Saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades,
- aérer les pièces le plus souvent possible, au minimum quelques minutes toutes les heures,
- respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres,
- porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée,
- limiter au maximum ses contacts sociaux (6 maximum),
- utiliser les outils numériques (TousAntiCovid).

3.5.2. La vaccination

La recherche se poursuit pour développer de nouveaux vaccins contre le SARS-CoV-2.

En France, cinq vaccins étaient autorisés fin décembre 2021 :

- vaccins à ARN messager (Comirnaty® par Pfizer/BioNtech et Spikevax® par Moderna). Il s'agit de molécules d'ARN messager codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 et conditionnées dans des nanoparticules lipidiques. Ces vaccins conduisent à la production de protéines virales par nos propres cellules ;
- vaccins à vecteur viral (Vaxzevria® par Oxford Astrazeneca et le laboratoire Johnson & Johnson Janssen). Il s'agit d'un adénovirus de chimpanzé génétiquement modifié pour limiter sa réplication dans notre organisme et pour exprimer la protéine Spike du SARS-CoV-2 ; [9, 67]
- vaccin contenant la protéine Spike du SARS-CoV-2 original (Nuvaxovid® par Novavax). [68]

Ces trois types de vaccins sont dépourvus de pouvoir infectant.

Concernant la couverture vaccinale en France, au 04 janvier 2022, les données sont les suivantes :

- 77,2% de la population totale a reçu une primo-vaccination complète (89,8% parmi les 12 ans et plus),
- 38,1% de la population totale a reçu la dose de rappel ; précisons que dans cette population, on a 48,4% parmi les personnes de 18 ans et plus (dont 72,9% parmi les 65 ans et plus). [69]

Concernant la vaccination de la femme enceinte, elle est possible quel que soit le moment de la grossesse. Elle ne cause ni fausse-couche, ni malformation. Cependant, selon le Centre de Référencement des Agents Tératogènes (CRAT), en considérant les données disponibles, on préfèrera utiliser un vaccin à ARN messager, et *« si possible débuter de principe le protocole entre 10 et 20 SA, c'est-à-dire après la fin de l'organogenèse et suffisamment tôt pour que la femme enceinte soit protégée au troisième trimestre de la grossesse ».* [59, 67]

3.6. Thérapeutiques

3.6.1. Traitements actuels

À l'état actuel, il n'existe que peu de traitements spécifiques à la COVID-19. La plupart du temps, ce traitement est symptomatique, c'est-à-dire cherchant à soulager les différents symptômes de la maladie et à pallier aux défaillances des organes. Que ce soit à domicile ou à l'hôpital, une oxygénothérapie peut être mise en place.

Récemment, le 11 novembre 2021, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de deux traitements à base d'anticorps monoclonaux : le Casirivimab-Imdevimab (Ronapreve®) du laboratoire suisse Roche, et le Regdanvimab (Regkirona®) de la société sud-coréenne Celltrion.

Ceux-ci s'ajoutent au Molnupiravir (Lagevrio®) du laboratoire MSD qui permet une réduction de 30% du risque d'hospitalisation et de décès. [70] Cependant, la Haute Autorité de Santé (HAS) a refusé l'autorisation d'accès précoce au Molnupiravir dans l'indication « traitement des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie » car il existe un traitement actuellement plus efficace : le Ronapreve®. Toutefois, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé l'utilisation du Molnupiravir dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 **en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie… » [71]

La HAS a donné une autorisation d'accès précoce à Evusheld® (Tixagévimab/Cilgavimab) dans l'indication « *en **prophylaxie pré-exposition** de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus* » présentant un très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et qui sont mal ou pas protégés par la vaccination ainsi que ceux qui n'y sont pas éligibles. [72]

Quels traitements peuvent être utilisés chez les femmes enceintes atteintes de COVID-19 ?

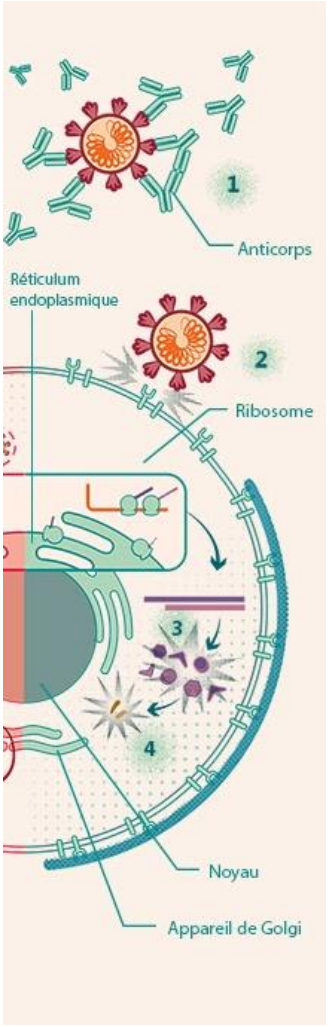
La ventilation mécanique optimale d'une patiente enceinte souffrant d'insuffisance respiratoire peut nécessiter des médicaments analgésiques, des sédatifs (opioïdes, benzodiazépines), des bloqueurs neuromusculaires et de la dexaméthasone. Cependant, de par le manque actuel d'informations, il est conseillé d'utiliser ces traitements à des doses faibles pendant une courte durée. [73]

La figure 12 résume les différents traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte infectée par la COVID-19.

	Indications	Utilisation en cas de COVID-19	Précautions d'emploi
Corticoïdes anténatals	Maturation pulmonaire en cas de risque de naissance prématurée	OK entre la 24e et la 34e semaine de gestation	En cas de COVID-19 grave
Sulfate de magnésium (MgSO4)	Neuroprotection foetale en cas de naissance prématurée. Prophylaxie et traitement des crises dans la pré-éclampsie	OK	Femmes souffrant d'hypoxie (risque accru de faiblesse des muscles respiratoires). Attention si lésions rénales aiguës
Aspirine à faible dose	Prévention des affections à médiation placentaire (pré-éclampsie, retard de croissance, naissance prématurée)	OK	
HBPM ?	Thromboprophylaxie	Au cas par cas	
Analgésie neuraxiale	Soulagement de la douleur	1er choix en cas de césarienne ou non	Césarienne: hypotension peropératoire → perfusion de phényléphrine
Anesthésie générale		OK	Limiter l'aérosolisation
Protoxyde d'azote		Au cas par cas	Filtre microbiologique pour prévenir la contamination du système d'inhalation du gaz
Rémifentanil		Au cas par cas, en l'absence d'atteinte respiratoire	Risque accru de dépression respiratoire et de vomissements
Analgésie post-partum: AINS		OK	
Acétaminophène		OK	
Opioïdes		OK, avec prudence	Risque de dépression respiratoire

Figure 12 : Traitements pouvant ou non être utilisés lors de l'accouchement de la femme enceinte touchée par la COVID-19. [73]

3.6.2. Traitements en cours de recherche



La figure 13 montre les pistes de recherche pour la mise au point de traitements. Celles-ci sont de :

① Bloquer le virus en amont de son entrée dans la cellule hôte. C'est tout l'intérêt de la vaccination. Les anticorps produits suite à la vaccination sont des anticorps dirigés contre la protéine S. S'il y a contamination, ces anticorps vont se fixer à cette protéine avant même l'entrée du virus dans la cellule, le neutraliser et l'éliminer.

② Bloquer le récepteur ACE2 ou le corécepteur TMPRSS2 afin de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte. La chloroquine empêcherait la glycosylation du récepteur ACE2, conduisant à l'inhibition de cette étape. Elle agirait aussi en inhibant l'acidification des endosomes.

Soulignons qu'initialement, le choix d'utiliser un régime chloroquine/hydroxychloroquine était fondé sur son efficacité contre le virus précédent, le SARS-CoV, et sur sa capacité à inhiber la réplication virale du SASR-CoV-2 *in vitro.* [74, 75] Malgré les premiers résultats prometteurs des études *in vitro* [76, 77], les résultats d'essais contrôlés randomisés (en autres, les essais RECOVERY [77] et SOLIDARITY de l'OMS [78]) n'ont montré aucun avantage de la supplémentation en chloroquine/hydroxychloroquine pour le traitement ou la prophylaxie de l'infection par le SARS-CoV-2. [79, 80]

Figure 13 : les cibles thérapeutiques à l'étude, d'après l'INSERM. [9]

Nous avons vu que le coronavirus SARS-CoV-2 utilise sa protéine Spike pour pénétrer dans les cellules en interagissant avec le récepteur de l'ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires ; cette interaction entraîne une régulation négative de l'expression de cette enzyme. [81, 82] Ainsi, l'enzyme ACE2 est une protéine clé nécessaire à l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de l'hôte. Et cette action sur l'ACE2 est fortement reliée aux lésions pulmonaires aiguës observées dans cette maladie virale. Donc, le fait de pouvoir reconstituer l'ACE2 soluble chez les malades pourrait réduire le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Pour cela, les chercheurs se sont penchés sur l'utilisation éventuelle d'ACE2 recombinante soluble dans le traitement du COVID-19. Mais les premiers essais avec cette molécule

montrent une inhibition de l'infection virale seulement à des concentrations relativement élevées, ce qui laisse suggérer qu'elle pourrait ne pas être un inhibiteur optimal du SARS-CoV-2. [83]

On aurait également le Camostat, un inhibiteur de la protéine TMPRSS2. [9, 14]

③ Bloquer l'étape de synthèse des protéines nécessaires à la réplication du virus. La combinaison Lopinavir et Ritonavir (Kaletra® utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH) inhibe l'activité protéase nécessaire pour la coupure de la polyprotéine virale pp1a. [9, 14]

④ Bloquer la réplication du génome viral. Le Remdesivir (utilisé contre le virus Ebola) est un promédicament analogue aux nucléotides. Il inhibe l'ARN polymérase ARN-dépendante ou réplicase, ce qui conduit à l'arrêt de synthèse de nouveaux génomes viraux. [9, 14]

Kaletra® + Ribavirine (utilisé pour le MERS-CoV en Corée du Sud) pourrait être donné en prophylaxie dans les 1 à 3 jours suivant l'exposition mais aucune étude n'est encore validée. [84]

4. Enquête sur les impacts de la situation sanitaire sur les femmes enceintes

4.1. Présentation de l'enquête

Afin de se donner une idée de l'impact de la pandémie sur les femmes enceintes lors de cette période, nous avons réalisé une enquête auprès de 49 femmes ayant accouché pendant la période de pandémie (de mars 2020 à septembre 2021). Le questionnaire (Annexe) était à remplir par voie informatique.

La figure 14 montre la répartition de l'âge des femmes enquêtées : plus de la moitié d'entre elles (55%) ont entre 31 et 35 ans, résultat à rapprocher de l'âge moyen (30,8 ans) en France (2020) de la mère lors de son premier accouchement. [85]

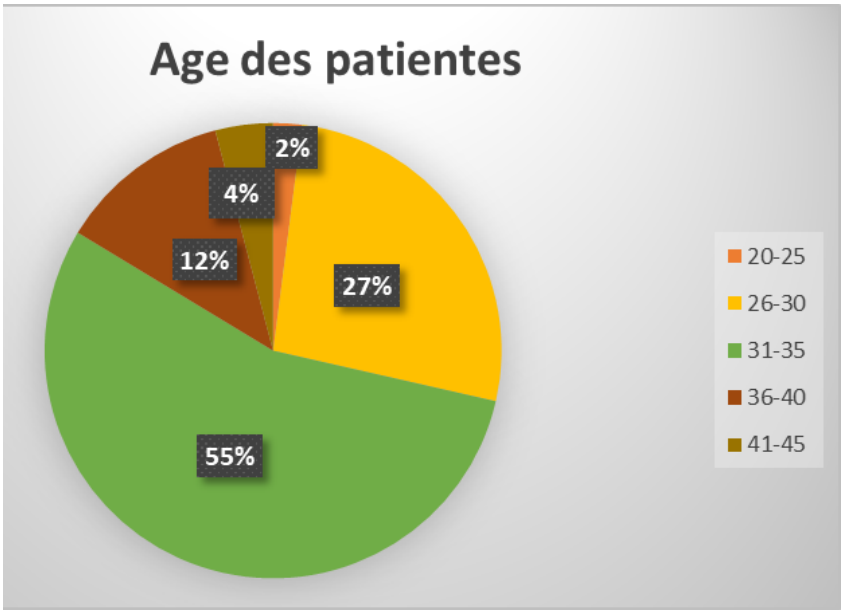


Figure 14 : Répartition des femmes enquêtées selon leur âge.

Concernant leur statut socio-professionnelle (Figure 15), 78% des femmes interrogées ont une vie professionnelle (salariées, entrepreneuses ou étudiantes). Les autres femmes sont soit au chômage, soit en congé parental ou mères au foyer.

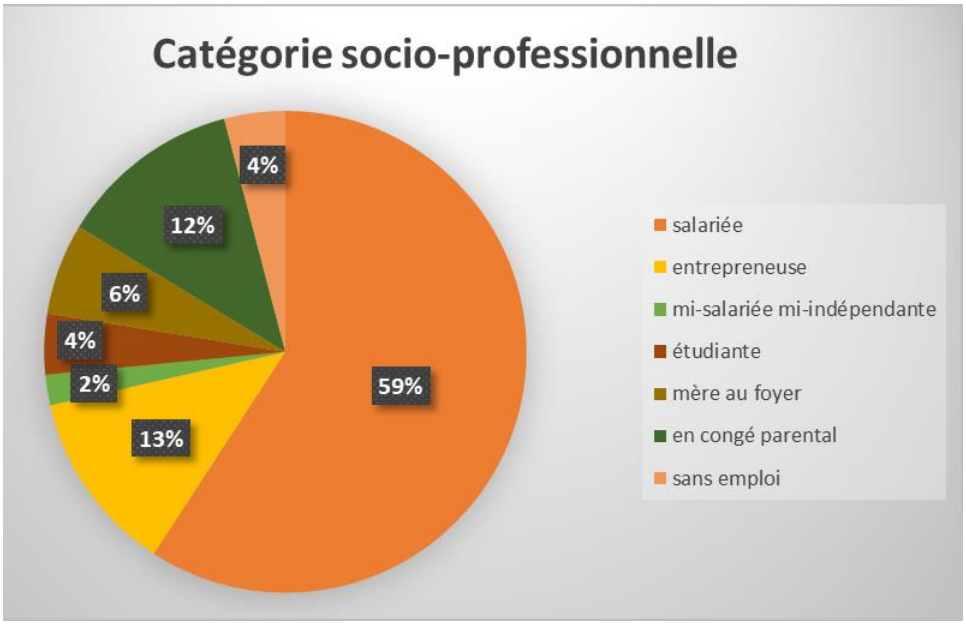


Figure 15 : Répartition des femmes enquêtées selon leur catégorie socioprofessionnelle.

Parmi les 49 femmes interrogées (Figure 16), nous avions 19 primipares pour 30 multipares.

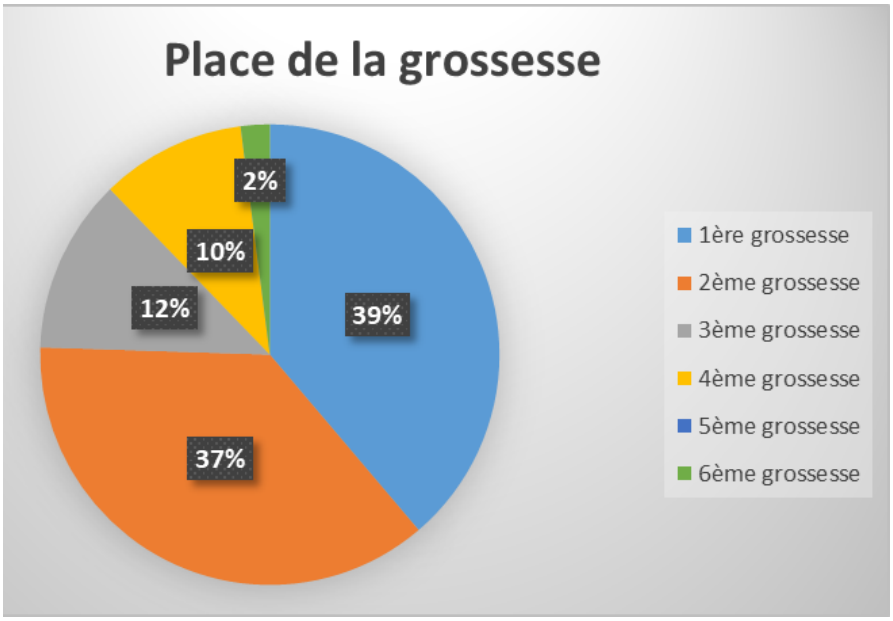


Figure 16 : Répartition des femmes enquêtées selon la place de la grossesse.

4.2. Impacts psychologiques

L'épidémie liée au SARS-CoV-2 a amené - comme c'est souvent le cas lors d'épidémies - les gouvernements du monde entier à imposer certaines restrictions (fermeture des frontières, confinement plus ou moins sévère, règles sanitaires contraignantes, distanciation sociale), restrictions qui ne sont pas sans conséquence psychologique sur les populations. Un rapport de l'OMS suggère que ces mesures sont souvent associées à des effets psychologiques négatifs pouvant perdurer pendant des mois, voire plus, et s'inquiète de l'impact des confinements et des restrictions sanitaires sur la santé mentale de la population. [86] Cela se traduirait par une augmentation des problèmes de santé mentale (stress, anxiété, symptômes dépressifs, insomnie, déni, colère, peur) et une détresse psychologique. Ce rapport souligne que la détresse psychologique et les troubles de l'humeur seraient plus probables chez les populations les plus vulnérables comme les femmes enceintes pour lesquelles la période périnatale est une période particulièrement sensible dans leur vie (changements physiologiques et psychologiques importants).

En effet, de par sa nature, la grossesse représente une source de stress : va-t-elle bien se dérouler/aller jusqu'au terme ? Le bébé sera-t-il en bonne santé ? Qu'en sera-t-il de l'accouchement ? Vais-je arriver à temps à la maternité ? Et l'allaitement ? Vais-je « être à la hauteur »/savoir m'occuper du bébé ?

Il est certain que la situation sanitaire rajoute un stress et des questionnements : le père va-t-il pouvoir être présent lors du travail et de l'accouchement ? Va-t-il pouvoir venir à

la maternité les jours suivants ? Quels risques pour mon bébé et moi si je suis contaminée par le SARS-CoV-2 ? Vais-je devoir porter un masque tout au long du travail ?

La première étude de l'impact psychologique de la pandémie COVID-19 sur la population chinoise, début 2020 (1.210 personnes enquêtées issues de 194 villes) a relevé une augmentation de personnes souffrant de dépression ou d'anxiété au sein de la population générale. [87] Les femmes enceintes ne sont pas épargnées ; hors pandémie, il est observé que 10 à 25% d'entre elles souffrent d'anxiété ou de dépression. [88] D'autres études sur cet impact psychologique ont suivi cette étude chinoise dont les résultats sont les suivants :

- une étude réalisée en Turquie s'est intéressée au score d'anxiété et de dépression avant et pendant l'épidémie de SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Ils se sont appuyés sur deux échelles : l'*Inventory of Depression and Anxiety Symptoms* (IDAS-II) et la *Beck Anxiety Inventory* (BAI). Les résultats ont montré que pour les deux échelles, il y avait une augmentation statistiquement significative des symptômes d'anxiété et de dépression pendant la pandémie ; [89]
- une première étude canadienne a interrogé 1.987 femmes enceintes sur le stress, la dépression, l'anxiété et le soutien social. En comparant avec une cohorte de femmes enceintes n'ayant pas vécu la pandémie, on constate des niveaux élevés d'anxiété et de dépression : 37% signalent des symptômes de dépression et 57% des symptômes d'anxiété. Fait intéressant, des niveaux plus élevés de soutien social ainsi qu'une plus grande activité physique étaient associés à des symptômes psychologiques plus faibles ; [88]
- une deuxième étude canadienne a comparé deux cohortes de femmes enceintes (496 avant la pandémie et 1.258 pendant la pandémie). Les méthodes d'analyse se sont basées sur la *Kessler Psychological Distress Scale* (K10), la *Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5* (PCL-5), la *Dissociative Experiences Scale* (DES-II) et la *Positive And Negative Affectivity Schedule* (PANAS). Les femmes de la cohorte COVID-19 ont montré des niveaux plus élevés de symptômes dépressifs et anxieux, de symptômes dissociatifs, de symptômes de stress post-traumatique, d'affectivité négative, et moins d'affectivité positive ; [90]
- une étude internationale a cherché à mesurer les possibles associations entre la recherche d'informations liées à la pandémie, les inquiétudes et les comportements de prévention sur la santé mentale périnatale pendant la pandémie de la COVID-19. Cette

enquête en ligne auprès de femmes enceintes et en post-partum (*via* la plateforme *Pregistry* [91] toujours accessible pour collecter les données), a été menée dans 64 pays entre le 26 mai et le 13 juin 2020. [92] Sur les 6.894 femmes enquêtées, on relève que :

- 43% ont obtenu des scores supérieurs ou égaux aux seuils de stress post-traumatique élevé,
- 31% ont obtenu des scores supérieurs ou égaux aux seuils d'anxiété/dépression,
- et 53% ont obtenu des scores supérieurs ou égaux aux seuils de solitude.

Une forte majorité des femmes interrogées (86%) a déclaré être assez ou très inquiètes à propos de la pandémie. Les inquiétudes les plus fréquentes étaient liées :

- à la grossesse et à l'accouchement, en particulier l'impossibilité pour la famille de rendre visite après l'accouchement (59%),
- au risque que le bébé puisse contracter la COVID-19 (59%),
- à l'absence d'une personne de confiance pendant l'accouchement (55%),
- au fait que la COVID-19 puisse perturber l'accouchement (41%).

Le site *corona.pregistry.com* renvoie à un lien intéressant concernant le témoignage de certaines de ces femmes. [93]

Les résultats préliminaires de l'enquête de *Pregistry* en collaboration avec la *Harvard T.H. Chan School of Public Health* (Boston, USA) indiquent que les femmes enceintes sont vulnérables aux problèmes de santé mentale pendant la pandémie COVID-19 ; Karestan Koenen, professeur d'épidémiologie psychiatrique, note que ces femmes risquent de développer de graves problèmes de santé mentale, notamment une dépression et un syndrome de stress post-traumatique. Les résultats préliminaires sont « *stupéfiants* », déclare-t-elle : « P*lus de 70% des femmes font état d'une dépression ou d'une anxiété cliniquement significative, et plus de 40% ont un résultat positif au test de dépistage du syndrome de stress post-traumatique.* » [94, 95] ;

- une méta-analyse récente conclut qu'il existe un impact modéré à sévère de l'épidémie de la COVID-19 sur la santé mentale des femmes enceintes, principalement sous la forme d'une augmentation significative de la dépression - jusqu'à 58% en Espagne - et des symptômes d'anxiété - jusqu'à 72% au Canada. [96] En plus des symptômes psychologiques courants, des inquiétudes plus spécifiques liées à la COVID-19 sont relevées concernant ses effets potentiels sur la grossesse et le bien-être du futur enfant.

Sachant que *« les troubles psychologiques tels que la dépression, l'anxiété et le stress maternel sont significativement associés à la prématurité globale »* [97] ainsi qu'à un poids de naissance plus faible, à une psychopathologie de la progéniture, à des altérations du développement cérébral et du développement socio-émotionnel et cognitif ainsi qu'à un risque accru de dépression du post-partum, il est indispensable que ces troubles soient pris en charge pendant la grossesse. [90] S'il est nécessaire qu'un traitement allopathique soit mis en place, le CRAT est un outil sûr et indispensable au choix d'un traitement adapté. [67]

Dans notre étude, nous avons évalué l'anxiété *via* une échelle d'évaluation de l'anxiété similaire à l'échelle d'évaluation de la douleur (1 = pas d'anxiété, 10 = anxiété extrême) (Figure 17). Ce n'est pas une échelle reconnue par la communauté médicale.

Il existe plusieurs échelles comme l'inventaire de Beck pour l'anxiété, l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale*) ou le *State-Trait Anxiety Inventory for Adults* (STAI). Les problèmes de ces échelles sont de deux ordres : d'une part, nous ne nous intéressons pas à la dépression, et d'autre part, ces échelles évaluent l'état de la personne à un instant t (sur les sept derniers jours par exemple). C'est pour cela qu'une échelle de type numérique me semblait être une bonne idée.

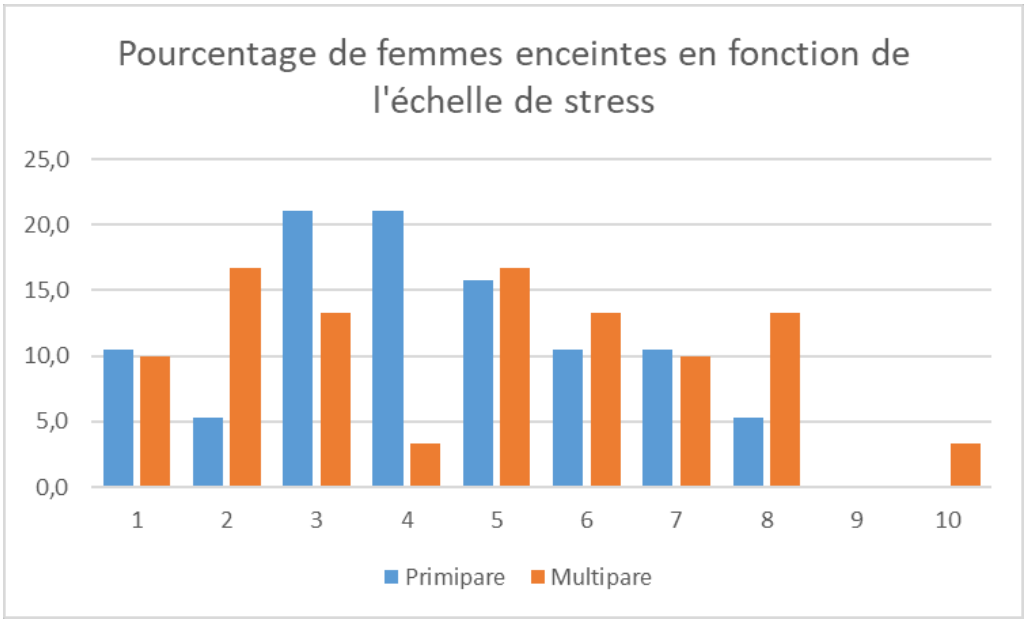


Figure 17 : Pourcentage de femmes enquêtées en fonction de leur état de stress.

42% des primipares ont évalué leur anxiété comme étant supérieure ou égale à 5, contre 55% des multipares. On aurait pu s'attendre à une plus grande anxiété chez les primipares du fait de l'inconnu que sont la grossesse, l'accouchement et la gestion d'un nouveau-né. Au total, une grossesse sur deux a été vécue comme anxiogène.

Remarquons qu'il est difficile de différencier le stress lié à la grossesse elle-même de celui lié à la pandémie.

À la question « Vous-êtes-vous sentie plus stressée/anxieuse par rapport à votre grossesse antérieure ? », 50% des multipares ont répondu oui.

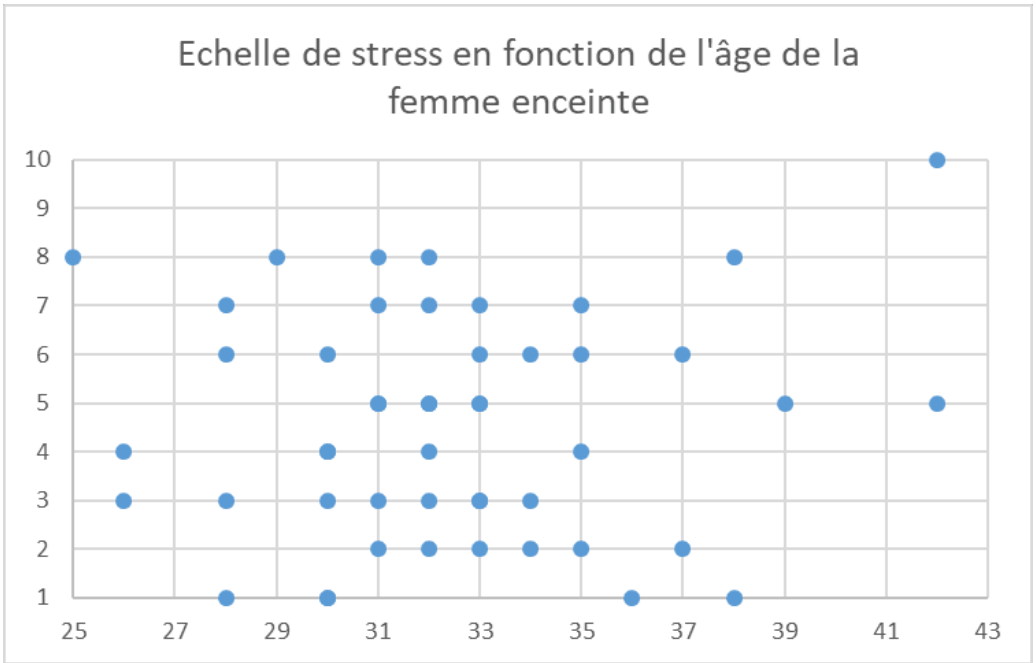


Figure 18 : Échelle de stress en fonction de l'âge des femmes enquêtées.

Au-delà de l'âge de 36 ans, on constate que 5 femmes sur 7 évaluent leur anxiété supérieure à 5 (Figure 18). On manque cependant de données sur cette classe d'âge pour confirmer cette situation. Autrement, les résultats sont plutôt homogènes.

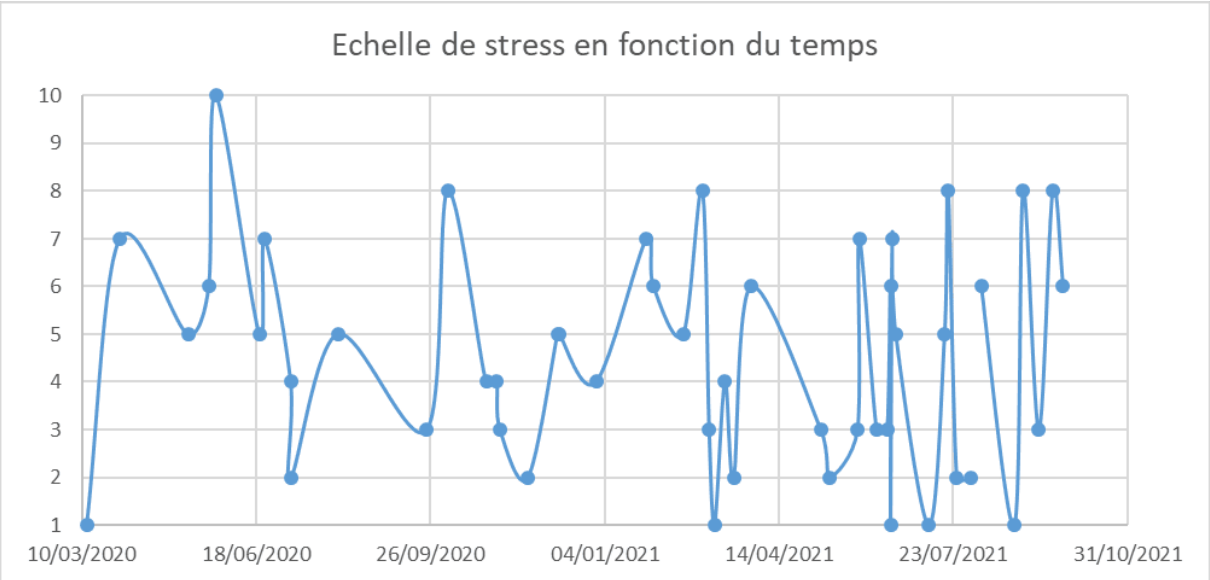


Figure 19 : Échelle du stress en fonction du temps chez la femme enceinte interrogée au moment de l'accouchement.

En ce qui concerne l'échelle de stress en fonction du temps (Figure 19) et de ce fait des différents confinements, il n'en ressort aucune différence significative. Les résultats sont plutôt homogènes ; trois situations s'offrent à nous :

- soit la situation sanitaire n'a pas d'impact sur le stress ressenti,
- soit l'échantillon n'est pas représentatif et donc statistiquement non significatif,
- soit la méthodologie d'évaluation du stress est trop subjective.

Dans les sources d'anxiété proposées, c'est le risque que le père ne soit pas présent à l'accouchement qui ressort en premier (61% soit 23 femmes). Viennent ensuite :

- le risque d'être contaminée (37% soit 14 femmes),
- le risque de contamination de l'enfant (34% soit 13 femmes)
- et en dernier, le risque de difficulté de prise en charge de la grossesse (21% soit 8 femmes).

D'autres facteurs de stress ont été cités :

- le port du masque par forte chaleur et en présence d'un asthme,
- le fait de ne pas pouvoir faire venir la famille de l'étranger,
- l'isolement social,
- la désorganisation des soins…

La majorité des autres réponses concernaient le stress lié à la grossesse hors contexte sanitaire (le développement du fœtus, une grossesse plus douloureuse…). Une seule personne a eu besoin d'un traitement allopathique contre le stress, les autres femmes (au nombre de 16 soit 33%) ayant eu recours aux médecines alternatives complémentaires (MAC) comme l'homéopathie, la phytothérapie, la sophrologie ou l'acupuncture.

4.3. Accouchement et suite de couches

96% (47) des femmes ont accouché dans un établissement ou une maternité, et seulement deux à domicile.

Malgré la situation sanitaire et les différents confinements, 96% (47) des pères ont pu assister à l'accouchement. Pour les deux derniers cas, aucun n'était dû à la situation sanitaire : il s'agissait d'un accouchement express à la maison et d'un choix personnel. 83% (39) des pères ont pu être présents aux côtés de leur compagne tout au long de l'accouchement.

Concernant le port du masque lors de l'accouchement :

- 38% des femmes ont pu le quitter dès leur installation dans l'établissement,

- 17% ont pu le quitter dans la salle de pré-travail,
- 34% dans la salle d'accouchement,
- et enfin, 11% des femmes ont gardé le masque durant leur accouchement.

On remarque déjà ici les différences de protocoles en fonction des établissements et/ou des différentes périodes de la crise sanitaire COVID-19. Certaines femmes ont fait remonter combien il était gênant, voire insoutenable, de porter le masque en plein travail ou lorsqu'elles avaient des nausées dues à la péridurale.

Enfin, concernant les restrictions imposées par l'établissement médical, on voit de nouveau de grandes différences selon les établissements, et cela pour une même période donnée : certaines patientes pouvaient recevoir autant de visites qu'elles voulaient tandis que dans la majorité des établissements, la patiente n'avait le droit qu'à une visite du père par jour (il était demandé à ce dernier d'éviter les allers-retours dans la journée afin de limiter le risque de transmission virale).

4.4. Suivi médical

Suivi médical avant l'accouchement

Seulement 2 femmes sur 36 (nombre total de femmes enquêtées qui avaient une activité professionnelle) ont eu un arrêt de travail en rapport avec la situation sanitaire COVID-19. On aurait pu s'attendre à bien plus sachant que d'être dans son troisième trimestre de grossesse ouvre la possibilité à un arrêt de travail à titre préventif. [98]

74% (36) des femmes ont pu avoir le nombre de visites prévu au calendrier. Pour 22% (11) d'entre elles, ces visites ont été réduites et souvent effectuées par visioconférence. Cela implique qu'il n'y ait pas eu d'examen physique comme le contrôle du col de l'utérus ou de sa taille. Pour au moins une femme, cette situation a été une source d'anxiété.

Par contre, concernant les séances de préparation à l'accouchement, 86% (42) des femmes les ont suivies, et pour 81% (33) d'entre elles, ce fut en présentiel (à l'établissement médical ou au cabinet de sage-femme). Seulement 7 femmes n'ont pas suivi ces séances de préparation ; nous ne savons pas si cela est le fait de la situation sanitaire ou de leur propre fait. Lors de la création de l'enquête, j'ai omis de préciser ce point, présumant que si la réponse était non, elle ne concernerait que les femmes multipares interrogées. Parmi ces 7 femmes, 6 sont des multipares. On peut donc penser que dans leur cas, ces séances de préparation étaient facultatives et qu'elles savaient à quoi s'attendre. Par contre, nous ne saurons pas la raison qui a motivé le

non suivi des séances de préparation à l'accouchement pour cette femme enceinte primipare. Ce qui peut minimiser cet oubli dans notre enquête est le fait qu'elle soit la seule parmi les 49 femmes interrogées.

Suivi médical après la naissance

Dans 90% (44) des cas, une sage-femme est passée à domicile en post-accouchement. Quand ce n'était pas le cas, c'était pour trois d'entre elles « de [leur] fait (hors contexte sanitaire) » et pour deux autres « du fait de la situation sanitaire ».
Concernant la visite à la Protection Maternelle et Infantile (PMI), seulement 12% des femmes (6) l'ont réalisée. Pour 90% d'entre elles (36), la décision de ne pas la faire était de leur fait (hors contexte sanitaire).
Les visites des sages-femmes à domicile ayant bien été poursuivies, on peut penser qu'une visite à la PMI semblait superflue (d'autant que cette visite n'est pas obligatoire).

4.5. Questions des patientes

À la question « Pendant votre grossesse, avez-vous eu des questions en rapport avec le coronavirus ? », 84% des femmes (41) ont répondu oui.
La figure 20 présente à quelle fréquence ces femmes ont pu trouver des réponses à leurs questions.



Figure 20 : Fréquence des réponses aux questions des femmes enquêtées.

Parmi les 41 femmes qui se sont posées des questions pendant leur grossesse, 87% (37) ont trouvé la réponse à leur interrogation auprès de leur sage-femme, 32% auprès de leur gynécologue-obstétricien et 24% auprès de leur médecin généraliste. Pour les 4 dernières femmes s'interrogeant sur le SARS-CoV-2, elles ont trouvé leurs réponses auprès d'une amie pédiatre, de la pharmacovigilance ou de la médecine du travail. Soulignons que le pharmacien officinal n'a jamais été cité comme source d'information auprès de ces femmes enceintes. Pourtant, ce dernier a un rôle d'écoute et peut rassurer et répondre aux diverses questions des patientes. Cependant, il est bien compréhensible qu'au vue du nombre de visites du suivi de leur grossesse, ce soit vers leur sage-femme que ces femmes se sont principalement tournées pour trouver la réponse à leurs interrogations bien légitimes.

Concernant les questions des patientes :

- ✓ On retrouve beaucoup de questions pratiques : devrais-je porter le masque pendant l'accouchement ? Le père, pourra-t-il être présent à l'accouchement ? Les frères et sœurs pourront-ils venir visiter le nouveau-né ? Comment se déroulera l'accouchement si je suis positive à la COVID-19 ?
- ✓ Quels dangers pour mon bébé en cas de transmission ?
- ✓ Suis-je considérée comme une personne à risque ?
- ✓ Quels risques j'encours si je suis contaminée par le SARS-CoV-2 ?
- ✓ Puis-je me faire vacciner ? Si oui, durant quel trimestre de ma grossesse ? Est-ce que la vaccination est obligatoire ?

Il est à noter que lors de la création de ce questionnaire, le but recherché était d'avoir une idée de l'impact général de la pandémie sur la grossesse et non les impacts psychologiques de celle-ci sur les femmes enceintes.

THÈSE SOUTENUE PAR : Sonia KRIVOBOK épouse CONNESSON

TITRE : COVID-19 ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES ET ENQUÊTE SUR L'IMPACT DE LA COVID-19 SUR LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE

CONCLUSION :

Début 2020 voit l'apparition d'une pandémie mondiale inédite : la COVID-19 due à un coronavirus émergent, le SARS-CoV-2. Personne n'est épargné : se posent alors les questions des risques liés à ce virus chez les populations particulières. Dans cette thèse, nous nous intéressons aux femmes enceintes et à l'impact de cette pandémie et de l'infection par le SARS-CoV-2. Une transmission verticale de la mère au fœtus serait possible bien que restant rare (2 à 3%), dépendrait de la charge virale de la mère et se produirait le plus souvent autour de la période d'accouchement. Toutefois, l'infection chez ce dernier ne soulève pas de réelles inquiétudes.

La vaccination est fortement encouragée chez la femme enceinte, et ce, quel que soit le trimestre de la grossesse, le principal étant que la mère soit protégée pour le troisième trimestre.

Notre enquête portant sur l'impact de la pandémie COVID-19 chez la femme enceinte a souligné que la pandémie COVID-19 a peu impacté le suivi de grossesse et a montré une augmentation de l'anxiété liée à la situation sanitaire comme cela a pu être démontré également par d'autres études à plus grande échelle. Enfin, en ce qui concerne la place du pharmacien officinal face à cette pandémie, celui-ci a, en tant que cadre de santé publique, à s'informer, et suivre régulièrement la presse scientifique et médicale afin de pouvoir répondre professionnellement et au mieux aux interrogations et inquiétudes des patientes, même si ces dernières, du fait de leur situation, se tournent en priorité vers leur sage-femme ou leur obstétricien comme le montre notre enquête.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13 janvier 2022

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Dr Delphine ALDEBERT

Bibliographie

[2] Li H, Burm SW, Hong SH, Ghayda RA, Kronbichler A, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Lee KH, Shin JI. A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses. Yonsei *Med J*. 2021 Jan; 62(1):1-11. doi: 10.3349/ymj.2021.62.1.1. PMID: 33381929; PMCID: PMC7820451.

[7] Avis ANSES, saisine n° 2020-SA-0037, en date du 9 mars 2020 https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0037.pdf

[10] Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know, *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222 (5):415-426, ISSN 0002-9378

[13] Banoun H. Evolution of SARS-CoV-2: Review of Mutations, Role of the Host Immune System. *Nephron*. 2021; 145(4):392-403. doi:10.1159/000515417

[16] « ACE1, ACE2 et coronavirus », Académie des Sciences, en date du 23 avril 2020 https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/2020_04_23_ACE_Expert.pdf

[17] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203:631-637.

[18] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020; 251(3):228-248. doi:10.1002/path.5471

[20] Callaway E. Heavily mutated omicron variant puts scientists on alert. *Nature*, Vol 600, en date du 2 décembre 2021 https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-03552-w/d41586-021-03552-w.pdf

[22] Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol*. 2021; 55:101508. doi:10.1016/j.smim.2021.101508

[23] Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, Zhuang Y, Tham CYL, Chia A, Smith GJD, Young B, Kalimuddin S, Low JGH, Lye D, Wang LF, Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021;

34(6 Febuary):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728. 9Epub 2021 Jan 21. PMID: 33516277; PMCID: PMC7826084.

[24] Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(8):1750-1765. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.011

[25] Segars J, Katler Q, McQueen DB. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril*. 2020; 113(6):1140–1149. DOI : 10.1016/j.fertnstert.2020.04.025.

[26] Saccone G, Carbone FI, Zullo F. The novel coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: what we need to know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; DOI : 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.

[27] Li, Q, Guan, X, Wu, P, Wang, X, Zhou, L, Tong, Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia, *N Engl J Med*. 2020; 382:1199-1207 DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.

[29] Calvani M, Cantiello G, Cavani M et al. Reasons for SARS-CoV-2 infection in children and their role in the transmission of infection according to age: a case-control study. *Ital J Pediatr*. 2021; 47, 193. https://doi.org/10.1186/s13052-021-01141-1

[30] Paul LA, Daneman N, Schwartz KL et al. Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(11):1151–1158. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2770

[31] Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2021 May; 106(3):330-335. doi: 10.1136/archdischild-2020-319837. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943533.

[32] Mithal LB, Machut KZ, Muller WJ, Kociolek LK. SARS-CoV-2 infection in infants less than 90 days old. *J Pediatr*. 2020; 224:150-2.

[33] Deniz M, Tezer H (2020) Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jul 21; 1-8. doi: 10.1080/14767058.2020.1793322

[34] Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May; 55(5):586-592. doi: 10.1002/uog.22014. PMID: 32180292.

[35] Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(2):183-188. doi:10.3201/eid1602.090469

[36] Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8

[37] Forestieri S, Marcialis MA, Migliore L et al. Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 1-12. DOI:10.1080/14767058.2020.1771692

[38] Zheng Q, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-Fetal interface. *Reprod Dev Med*. 2020; 1(4): 7-10, 20200325.

[39] Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(1):35-53.e3. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.049

[40] Groß R, Conzelmann C, Müller JA et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020; 395(10239):1757–1758.

[41] Tam PCK, Ly KM, Kernich ML et al. Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa673. DOI:10.1093/cid/ciaa673

[42] Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020; 192(24):E647–E650.

[45] Cornish EF, Filipovic I, Åsenius F, Williams DJ, McDonnell T. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy. *Front Immunol*. 2020; 11:572567. doi:10.3389/fimmu.2020.572567

[46] Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*. 2015; 67:56–70. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.030

[47] Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013:752852. doi:10.1155/2013/752852

[48] Forestieri S, Marcialis MA, Migliore L, Panisi C, Fanos V. Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know*. J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jun 4:1-12. doi: 10.1080/14767058.2020.1771692. Epub ahead of print. PMID: 32498581.

[50] Mercier JC, Ouldali N, Melki I et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related multisystem inflammatory syndrome in children mimicking Kawasaki disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021; 114(5):426-433. doi:10.1016/j.acvd.2021.04.005

[51] Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2021; 37(1):44-47. doi:10.1097/PEC.0000000000002306

[52] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents with COVID-19: Scientific Brief, 15 May 2020. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020. [(accessed on 10 November 2020)]. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095.

[56] Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(23):2211-2218. doi:10.1056/NEJMra1213566

[57] Zeng Y. Update on clinical outcomes of women with covid-19 during pregnancy. Int *J Gynaecol Obstet*. 2020. https://doi.org/10.1002/ijgo.13236

[58] Littauer EQ, Skountzou I. Hormonal Regulation of Physiology, Innate Immunity and Antibody Response to H1N1 Influenza Virus Infection During Pregnancy. *Front Immunol*. 2018; 9:2455. Published 2018 Oct 29. doi:10.3389/fimmu.2018.02455

[60] Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, Yang YJ, Zhao Z, Baergen RN, DiPace JI, Razavi AS, Skupski DW, Snyder JR, Singh HK, Kalish RB, Oxford CM, Riley LE. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020 Nov; 127(12):1548-1556. doi: 10.1111/1471-0528.16403. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32633022; PMCID: PMC7361728.

[61] Ghosn J, Piroth L, Epaulard O et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(7):1041.e1-1041.e4. doi:10.1016/j.cmi.2021.03.012

[66] https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affiche_gestes_barriere.pdf (consulté le 20/02/2021)

[73] D'Souza R, Ashraf R, Rowe H et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 57(2):195-203. doi:10.1002/uog.23116

[74] Wang N, Han S, Liu R et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as ACE2 blockers to inhibit viropexis of 2019-nCoV Spike pseudotyped virus. *Phytomedicine*. 2020; 79:153333. doi:10.1016/j.phymed.2020.153333

[75] Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y et al. Beyond Anti-viral Effects of Chloroquine/Hydroxychloroquine. *Front Immunol*. 2020; 11:1409. Published 2020 Jul 2. doi:10.3389/fimmu.2020.01409

[76] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005; 2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69

[77] Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367:1444–8. doi: 10.1126/science.abb2762

[78] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384(6):497-511. doi:10.1056/NEJMoa2023184

[79] Saghir SAM, AlGabri NA, Alagawany MM et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention and Treatment of COVID-19: A Fiction, Hope or Hype? An Updated Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021; 17:371-387. Published 2021 Apr 28. doi:10.2147/TCRM.S301817

[80] Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020; 4(2): bjgpopen20X101069. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101069

[81] Imai Y, Kuba K, Rao S et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. 2005; *Nature* 436,112–116. https://doi.org/10.1038/nature03712

[82] Kuba K, Imai Y, Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med*. 2005; 11, 875–879. https://doi.org/10.1038/nm1267

[83] Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020 May 14; 181(4):905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333836; PMCID: PMC7181998.

[87] Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Publ Health*. 2020; 17:1729.

[88] Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G. Elevated depression and anxiety among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2020; 277:5–13

[89] Ayaz R, Hocaoğlu M, Günay T, Yardımcı OD, Turgut A, Karateke A. Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. *J Perinat Med*. 2020 Nov 26; 48(9):965-970. doi: 10.1515/jpm-2020-0380. PMID: 32887191.

[90] Berthelot, N, Lemieux, R, Garon-Bissonnette, J, Drouin-Maziade, C, Martel, É, Maziade, M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 848– 855. https://doi.org/10.1111/aogs.13925

[92] Basu A, Kim HH, Basaldua R et al. A cross-national study of factors associated with women's perinatal mental health and wellbeing during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2021; 16(4):e0249780. Published 2021 Apr 21. doi:10.1371/journal.pone.0249780

[96] Ahmad M, Vismara L. The Psychological Impact of COVID-19 Pandemic on Women's Mental Health during Pregnancy: A Rapid Evidence Review. *Int J Environ*

Res Public Health. 2021 Jul 2; 18(13):7112. doi: 10.3390/ijerph18137112. PMID: 34281049; PMCID: PMC8297318

Sitographie

[1] https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases (mis à jour le 20/01/2022, consulté le 21/01/2022)

[3] WHO. Pneumonia of unknown cause – China. WHO; 2020 Jan 05; https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/. (consulté le 20/02/2021)

[4] https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees (consulté le 02/01/2022)

[5] https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde (consulté le 08/01/2022)

[6] https://www.quebecscience.qc.ca/sante/microscopie-revele-virus/ (consulté le 04/01/2022)

[8] Gauthier Y. « Coronavirus : des antécédents épidémiques », Actualités socioprofessionnelles, *Le Moniteur des Pharmacies*, 28 janvier 2020

[9] https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov (mis à jour le 28/05/2021, consulté le 11/08/2021)

[11] Decroly E, « La question de l'origine du SARS-CoV-2 se pose sérieusement. », Journal du CNRS, 27/10/2020 https://lejournal.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement (consulté le 14/10/2021)

[12] https://www.academie-sciences.fr/fr/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/covid-19-maladie-virus-traitement.html (consulté le 17/03/2021)

[14] https://arbre-des-connaissances-apsr.org/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/ (consulté le 15/10/2021)

[15] https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19 (consulté le 10/12/2021)

[19] https://presse.inserm.fr/un-variant-du-sars-cov-2-tres-inquietant-vraiment/41903/ (mis à jour le 11/01/2021, consulté le 23/03/2021)

[21] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-6-janvier-2022 (consulté le 07/01/2022)

[28] Conférence du Pr P. Sansonetti au Collège de France https://www.college-de-france.fr/site/actualites/Covid-19ChroniqueEmergenceAnnoncee.htm (consulté le 05/04/2021)

[43] https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-grossesse (consulté le 12/04/2021)

[44] “Modifications physiologiques de la grossesse”, I. Hervo-Desmeure, Ecole de sages-femmes, Nantes.

[49] https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus (mis à jour le 15/12/2020, consulté le 20/02/2021)

[53] https://www.google.com/url?q=https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims&sa=D&source=docs&ust=1640944635463192&usg=AOvVaw2CMDmzVXBSGwVlZlr9zTF0 (consulté le 29/12/2021)

[54] https://www.google.com/url?q=https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims/documents/bulletin-national/surveillance-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims-ou-mis-c-.-bilan-au-25-novembre-2021&sa=D&source=docs&ust=1640944635463247&usg=AOvVaw3tqpPrFZcduPEXp-z9rG_m (consulté le 30/12/2021)

[55] https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042512657 (consulté le 02/03/2021)

[59] Interview du Professeur Cyril Huissoud, chef de service de la maternité de l’hôpital femme mère enfant des Hospices Civils de Lyon (HCL). https://www.chu-lyon.fr/covid-19-vaccination-des-femmes-enceintes (consulté le 12/10/2021)

[62] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237053/fr/tests-rt-pcr-salivaires-la-has-etend-leur-utilisation-et-definit-les-modalites-pratiques-de-realisation (consulté le 15/10/2021)

[63] Ibarrondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D., et al. Rapid Decay of Anti-Sars-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19, N Engl J Med, 383 (11) (2020), pp. 1085-1087

[64] Granjean L, Saso A, Ortiz Aet al. The Co-Stars Study Team. Humoral response dynamics following Infection with Sars-CoV-2. medRxiv 2020.07.16.20155663.

[65] https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/recommandations-dimagerie-thoracique-sit-cadre-covid-19-21092020 (mis à jour le 21/09/2020, consulté le 14/09/2021)

[67] Le Centre de Référencement des Agents Tératogènes (CRAT) https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123 (consulté le 22/10/2021)

[68] https://www.google.com/url?q=https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid&sa=D&source=docs&ust=1640944635470309&usg=AOvVaw1LibIi3v9G7T3llhFgcYb1 (consulté le 30/12/2021)

[69] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-6-janvier-2022 (consulté le 07/01/2022)

[70] Collin A-H. « Molnupiravir : halte aux idées reçues ! », Actualités socioprofessionnelles, *Le Moniteur des Pharmacies*, en date du 02 décembre 2021.

[71] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir (consulté le 15/12/2021)

[72] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab (consulté le 15/12/2021)

[84] Collin A-H, Gauthier Y. « Pneumonies à coronavirus : des pistes de traitement. », Actualités socioprofessionnelles, *Le Moniteur des Pharmacies*, en date du 31 janvier 2020.

[85] https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390 (consulté le 03/01/2022)

[86] Adhanom T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. 2020. March 11 [cited 24 Oct 2020]. In: [Internet]. Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-

director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020 (consulté le 12/01/2022)

[91] https://corona.pregistry.com (consulté le 12/01/2022)

[93] https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/pandemic-mothers-it-s-been-the-best-and-the-worst-time-1.4425671 (consulté le 12/01/2022)

[94] https://www.hsph.harvard.edu/news/hsph-in-the-news/pregnant-women-vulnerable-to-mental-health-problems-during-pandemic/ (consulté le 12/01/2022)

[95] https://www.psychologytoday.com/us/blog/mental-health-around-the-world/202007/pregnant-during-pandemic (consulté le 12/01/2022)

[97] https://ansfl.org/document/cngof-2016-prevention-de-la-prematurite-spontanee-et-de-ses-consequences-hors-rupture-des-membranes/ (consulté le 25/11/2021)

[98] https://declare.ameli.fr/assure/conditions (consulté le 02/03/2021)

Annexe : Enquête auprès de patientes ayant accouché durant la pandémie SARS-CoV-2.

Recueil d'informations auprès de patientes ayant accouché durant la pandémie SARS-CoV-2

Ce questionnaire a été conçu afin de recueillir des informations dans le cadre d'une thèse en Pharmacie sur l'impact du SARS-CoV-2 dans le déroulement d'une grossesse.

Questionnaire anonyme, n'hésitez pas à développer vos réponses.

*Obligatoire

Informations socio-démographiques

Votre âge: *

Sélectionner

Etes-vous? *

- ◯ Salariée
- ◯ Entrepreneuse
- ◯ Etudiante
- ◯ Mère au foyer
- ◯ En congé parental
- ◯ Sans emploi
- ◯ Autre :

La date de naissance du nourrisson: *

JJ MM YYYY

/ /

Était-ce? *

- ◯ Votre première grossesse
- ◯ Votre deuxième grossesse
- ◯ Votre troisième grossesse
- ◯ Votre quatrième grossesse
- ◯ Votre cinquième grossesse
- ◯ Votre sixième grossesse

Ville de l'accouchement et nom de l'établissement *

Votre réponse

Prise en charge de la grossesse avant la naissance, durant la pandémie.

Si vous travaillez, avez-vous eu un arrêt de travail en rapport avec la situation sanitaire ?

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui, combien de temps avant votre terme?

Votre réponse

Les visites de suivi de la grossesse ont-elles été modifiées ? *

- [ ] Nombre de visites réduit
- [ ] Nombre de visites prévu
- [ ] Nombre de visites augmenté
- [ ] A distance (visioconférence)
- [ ] Repoussées par rapport au calendrier initial

Si les visites ont été repoussées, cela était?

- ◯ De votre fait
- ◯ De celui du praticien
- ◯ Autre :

Avez-vous suivi les séances de préparation à l'accouchement? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui,

- ◯ Dans l'établissement
- ◯ A distance
- ◯ Cabinet de sage-femme
- ◯ Autre : _____

La sage-femme est-elle passée à domicile en post-accouchement? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si non,

- ◯ De votre fait (hors contexte sanitaire)
- ◯ Du fait de la situation sanitaire
- ◯ Des deux

Avez-vous réalisé une visite à la PMI (Protection Maternelle et Infantile) ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si non,

- ◯ De votre fait (hors contexte sanitaire)
- ◯ Du fait de la situation sanitaire
- ◯ Des deux

Autre situation de prise en charge de la grossesse (précisez) :

Votre réponse

Prise en charge à la maternité

Avez-vous accouché dans un établissement/maternité? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui, à quel stade de l'accouchement avez-vous pu enlever le masque?

- ◯ Dès le début
- ◯ Dans la salle de pré-travail
- ◯ Dans la salle d'accouchement
- ◯ Dans votre chambre
- ◯ Autre :

Est-ce que votre conjoint a pu être présent à l'accouchement ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui, merci de préciser à quels moments?

- ☐ Tout du long
- ☐ Dans la salle de pré-travail
- ☐ Dans la salle d'accouchement
- ☐ Au moment de l'accouchement lui-même

Si non,

- ◯ Du fait de la situation sanitaire
- ◯ Autre : _____

Quelles étaient les restrictions imposées par l'établissement au moment de votre accouchement (père présent tout du long, père pouvant dormir sur place, visites...) ? *

Votre réponse

Impacts psychologiques

Sur une échelle de 1 à 10, à combien évalueriez-vous votre stress/anxiété tout au long de la grossesse ? *

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'anxiété	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Anxiété extrême

Si ce n'est pas votre première grossesse, vous êtes-vous sentie plus stressée/anxieuse par rapport à votre grossesse antérieure ? *

- ○ Oui
- ○ Non
- ○ Non concernée

Quel était l'objet de votre stress/anxiété? *

- ☐ Le risque d'être contaminée
- ☐ Le risque de contamination de l'enfant
- ☐ Le risque de difficulté de prise en charge de la grossesse
- ☐ Le risque que le père ne soit pas présent lors de l'accouchement
- ☐ Non concernée
- ☐ Autre : _____

Pour réduire cette anxiété, avez-vous eu besoin qu'un traitement soit instauré ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non
- ◯ Non concernée

Avez-vous eu recours aux médecines parallèles? *

- ☐ Homéopathie
- ☐ Phytothérapie (plantes)
- ☐ Acupuncture
- ☐ Sophrologie
- ☐ Non
- ☐ Non concernée
- ☐ Autre : _____

Pendant votre grossesse, avez-vous eu des questions en rapport avec le coronavirus ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui, avez-vous trouvé des réponses auprès des professionnels de santé ?

- ◯ Toujours
- ◯ Souvent
- ◯ Rarement
- ◯ Jamais

Si oui, auprès de qui?

- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Gynécologue-obstétricien
- ☐ Pharmacien
- ☐ Sage-femme
- ☐ Autre : _____

Quelles étaient vos questions?

Votre réponse

Envoyer Effacer le formulaire

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



Serment de Galien

« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Sonia KRIVOBOK épouse CONNESSON

COVID-19 ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES ET ENQUÊTE SUR L'IMPACT DE LA COVID-19 SUR LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE

RÉSUMÉ

Début 2020 voit l'apparition d'une pandémie mondiale inédite : la COVID-19 due à un coronavirus émergent, le SARS-CoV-2. Après un état des lieux des connaissances actuelles sur ce virus et la COVID-19, nous nous sommes intéressés aux risques possibles de l'impact de cette pandémie sur les femmes enceintes car celles-ci peuvent présenter des complications en cas d'infection. Les études soulignent une possible transmission verticale de la mère au fœtus bien qu'étant rare. Il en ressort aussi que cette contamination se produirait surtout dans les premières heures de vie du nourrisson, sans toutefois engendrer de réelles inquiétudes. De ce fait, la vaccination est fortement encouragée chez la femme enceinte, quel que soit le trimestre de la grossesse.

Nous avons réalisé une enquête auprès de 49 femmes enceintes afin de connaître l'impact de la pandémie COVID-19 ; il en ressort que cette pandémie a peu impacté le suivi de leur grossesse, ni gêné la présence des pères auprès de leurs compagnes. Il serait bien qu'une enquête plus large soit menée en France pour mieux évaluer cet impact psychologique afin de confirmer les résultats des premières enquêtes réalisées dans d'autres pays.

MOTS CLÉS : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; femme enceinte ; nouveau-né ; enquête ; impact psychologique.

FILIÈRE : Officine