

21 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et grossesse/allaitement

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86499-8

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et grossesse/allaitement. Québec, Qc : INESSS; 2020. 19 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et grossesse/allaitement

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

CONSTATS DE L'INESSS À CE JOUR [21 avril 2020]

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS met en lumière que :

- La transmission verticale et lors de l'allaitement est peu probable selon les données scientifiques actuelles.
- Il n'existe actuellement aucun traitement dont l'efficacité est documentée pour le traitement de la COVID-19 chez la femme enceinte et très peu d'études cliniques en cours incluent cette population.
- Quelques études rétrospectives chinoises rapportent l'utilisation d'oseltamivir, d'umifénovir, de lopinavir/ritonavir et d'interféron- α en inhalation principalement chez les femmes en post-partum; peu d'informations sont toutefois disponibles pour évaluer formellement l'efficacité et l'innocuité de ces molécules dans le contexte de la COVID-19.
- Les différentes molécules présentent un profil d'innocuité assez sécuritaire en grossesse, étant utilisées actuellement pour d'autres indications.
- L'utilisation d'agents à visée thérapeutique devrait reposer sur une analyse risque/bénéfice individuelle tenant compte des avantages potentiels pour la mère et de la sécurité du fœtus/nouveau-né. Une consultation avec un expert en médecine fœtale et maternelle et obstétrique serait à considérer dans la prise de décision selon les parties prenantes consultées.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Les femmes enceintes, à cause des changements physiologiques et immunologiques qui les caractérisent, pourraient être plus susceptibles de développer des complications lorsqu'elles sont atteintes de la COVID-19. Il a été demandé à l'INESSS de réaliser un état des connaissances sur les risques de transmission verticale ou lors de l'allaitement du SRAS-Cov 2, l'impact de la COVID-19 sur les issus de grossesse et la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes dont la maladie a été confirmée.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, quels sont les risques de transmission du SRAS-Cov2 chez le fœtus et le nouveau-né lors de la grossesse, l'accouchement et l'allaitement ?

Dans l'état des connaissances actuelles, quelles sont les conséquences de la COVID-19 sur les issus de grossesse ?

Est-ce que les médicaments à visée thérapeutique pour traiter la COVID-19 sont efficaces et sécuritaires pour la mère, le fœtus et le nouveau-né à tous les trimestres de grossesse et lors de l'allaitement ?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

Le repérage des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été fait par un professionnel scientifique. Les mots clés utilisés sont les suivant : *pregnant, pregnancy, maternal health, obstetric*, COVID-19, SARS-CoV-2. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments.

Bases de données consultées : MEDLINE, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane, Google, plateforme medRxIV, ClinicalTrials, Micromedex¹, Mothertobaby², CRAT³, InfantRiskCenter⁴

Autres sources de données : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), ouvrages de référence en grossesse et allaitement (Briggs, Ferreira, LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service⁵).

¹ <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

² <https://mothertobaby.org/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

³ <https://lecrat.fr/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

⁴ <https://www.infantrisk.com/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

⁵ https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14 (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

Sélection des publications :

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été faite par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique permettant de répondre aux questions d'évaluation sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Les bibliographies des documents retenus ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, SRAS, MERS
Intervention	Accouchement/allaitement Traitement avec médicaments à visée thérapeutique contre COVID-19
Comparateur	s.o.
Paramètres d'intérêt	Transmission verticale et péri partum, Issues de grossesse Délai d'amélioration de la fonction pulmonaire, statut clinique, réduction du besoin de ventilation invasive, délai de normalisation de la saturation en oxygène, arrêt de la détérioration de la fonction respiratoire, hospitalisation, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
Jour, mois, année	Jusqu'au 31 mars 2020
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Résumé d'étude sans l'article complet, lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex.MERS, SRAS-Cov)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur les risques de transmission et les médicaments à visée thérapeutique à privilégier
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais, italien, espagnol
Jour, mois, année	Jusqu'au 17 avril 2020

Extraction des données scientifiques et synthèse : L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été faite par un seul professionnel scientifique. L'extraction des données scientifiques tirées des études publiées a été faite par un professionnel scientifique (annexe A, tableau A-1). Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Extraction des recommandations cliniques publiées et des modalités d'usage des médicaments, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées et celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique. Une synthèse thématique a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 9 experts, qui proviennent de Montréal, l'Estrie, et Québec, incluant

- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 obstétriciens-gynécologues
- 2 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leurs perspectives puis à discuter des enjeux thérapeutiques et ceux associés à l'enrôlement des femmes enceintes atteintes de la COVID-19 dans des protocoles de recherche.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET POSITIONS DANS D'AUTRES JURIDICTIONS

Peu d'information est disponible actuellement sur la COVID-19 et la grossesse. L'approche de la prévention, de l'évaluation, du diagnostic et du traitement des femmes enceintes soupçonnées de COVID-19 devrait être similaire à celle des personnes non enceintes. Selon les données recueillies dans le passé lors de pandémie d'influenza, la grossesse est associée à une certaine vulnérabilité à développer plus fréquemment des complications à cause des changements physiologiques et immunologiques qui y sont

reliés (Rasmussen 2012). Cependant, lors d'une mission conjointe de l'OMS et de plusieurs organisations internationales réalisée auprès de 147 femmes enceintes avec la COVID-19, seulement 8% avaient une maladie grave et 1% étaient critiques. Ils ont conclu que les femmes enceintes n'étaient pas plus à risque de développer une maladie grave en raison de la COVID-19 (WHO 2020).

Transmission verticale

Ce que l'on connaît des autres virus actuellement rassure face à cette nouvelle pandémie. Aucune transmission verticale n'avait été signalée pour les cas de SRAS ou de MERS lors de grossesses accouchées par césarienne ou par voie vaginale. Pour les autres coronavirus, une seule série de cas a été signalée chez des nouveau-nés nés de mères positives pour le HCoV-229E où des échantillons gastriques étaient positifs (3 cas/7). Cependant, aucun signe d'infection infantile n'a été observé chez ceux dont les échantillons gastriques étaient positifs (Mullins 2020). Certaines études ont associé le développement d'une infection au premier trimestre à un risque accru de malformations diverses (fentes palatines, anomalies du tube neural, malformations cardiovasculaires), mais ces chercheurs ont toutefois suggéré que la fièvre soutenue associée à l'infection, plutôt que l'infection elle-même, pourrait être en cause (Acs 2005).

Dans les cas rapportés de mères infectées à la COVID-19 (n=64), qu'on ait procédé à un accouchement par césarienne ou par voie vaginale, peu de nouveau-nés étaient porteurs du SRAS-Cov 2 (Chen H2020, Chen S 2020, Zhu H 2020, Wang X 2020, Zhang L 2020, Liu W 2020, Liu Y 2020). Plusieurs types de prélèvements ont été tentés dans les différentes études : écouvillonnage oropharyngé, liquide amniotique, placenta, sang de cordon, prélèvement sanguin, analyse de selles et d'urine. Les tests ont également été réalisés à différents moments allant de quelques minutes après la naissance jusqu'à 7 jours post-partum. Dans plusieurs cas, on mentionne également le souci qu'ont eu les intervenants en santé de veiller à éviter les contacts de proximité avec la mère ou son sang. La majorité était des patientes au troisième trimestre de grossesse; seulement 2 femmes étaient au 2e trimestre et aucun cas rapporté en début de grossesse.

Un premier cas potentiel de transmission verticale a été rapporté dans une publication du 26 mars 2020 (Dong 2020). La mère, très symptomatique, avait été admise et traitée avec un antiviral, un antibiotique, un corticostéroïde et de l'oxygène pour la COVID-19. Environ 20 jours plus tard, une césarienne avait été pratiquée dans une chambre à pression négative. Le nouveau-né n'avait pas de symptômes et a été amené en quarantaine à l'unité néonatale. À 2 heures d'âge, les taux d'IgG SARS-CoV-2 et d'IgM étaient légèrement élevés. Tous les résultats des cinq écouvillons naso-pharyngé, prélevés entre 2 heures et 16 jours après la naissance, ce sont révélés négatifs. Les niveaux d'IgG et IgM sont demeurés élevés jusqu'à 14 jours après la naissance. Selon les auteurs, les anticorps élevés (IgM) du nouveau-né suggèrent une infection in utero puisque ces derniers ne sont pas transférés au fœtus via le placenta. Selon d'autres experts, l'infection lors de l'accouchement ne peut être éliminée puisque la plupart des infections congénitales ne sont pas diagnostiquées sur la base de la détection des IgM, car les tests d'IgM peuvent être sujets à des résultats faussement positifs, ainsi qu'à une réactivité croisée (Kimberlin 2020). De plus, la cinétique de déclin des IgM du SRAS-

CoV-2 détaillée dans l'étude est inhabituelle par rapport aux taux de déclin d'autres infections transmises par voie congénitale.

Une autre publication sur 33 nouveau-nés de mères infectées à la COVID-19 a aussi révélé trois cas possibles de transmission verticale (Zeng 2020). Tous les bébés sont nés par césarienne et leurs symptômes sont apparus entre 2 et 4 jours après l'accouchement. La présence d'ARN viral a été détectée dans des échantillons nasopharyngé et anaux au jour 2 et 4 et c'est négativé au jour 6/7. Selon les auteurs, puisque des procédures strictes de contrôle et de prévention des infections ont été mises en œuvre pendant l'accouchement, il est probable que les sources de SRAS-CoV-2 dans les voies respiratoires supérieures des nouveau-nés étaient d'origine maternelle. Cependant, selon d'autres scientifiques qui ont critiqué leur conclusion, il convient également de prendre en considération que l'infection soit survenue à la suite de l'environnement clinique qui n'était peut-être pas contrôlé parfaitement (Alzabin 2020).

Finalement, deux cas d'infection néonatale ont été documentés (Qiao 2020). Un diagnostic à 17 jours a été attribué à un contact étroit avec des adultes infectés pour le premier nouveau-né. Pour l'autre cas, confirmé 36 heures après la naissance, la source de la transmission n'est pas claire puisque l'historique des contacts n'a pu être établi clairement.

D'ailleurs, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) spécifie que les nourrissons nés de mères dont le COVID-19 a été confirmé doivent être considérés comme des patients sous investigation et correctement isolés et évalués.

Transmission lors de l'allaitement

Aucune étude publiée spécifiquement sur la transmission du SRAS-Cov 2 lors de l'allaitement a identifié dans la littérature scientifique.

L'OMS, l'UNICEF, le gouvernement du Canada et la CDC aux États-Unis s'entendent tous sur l'importance de continuer l'allaitement, même en cas d'infection par le SARS-CoV-2. Ces organisations insistent sur le fait que les bienfaits de l'allaitement sont grands et que le risque de transmettre le virus par le lait est faible puisqu'il s'agit d'un virus respiratoire.

On ne sait pas si le virus peut être transmis dans le lait maternel. Le seul rapport de test n'a trouvé aucun virus dans le lait maternel de neuf mères infectées (Chen 2020). Cependant, la transmission des gouttelettes peut se produire par contact étroit pendant l'allaitement. Ainsi, les mères avec COVID-19 confirmé ou les mères symptomatiques avec COVID-19 suspecté devraient prendre des précautions pour empêcher la transmission au nourrisson pendant l'allaitement ou tout autre soin au bébé.

Selon la CDC, une séparation temporaire de la mère et de l'enfant doit être envisagée et abordée avec les parents. Pendant la séparation temporaire, les mères qui ont l'intention d'allaiter sont encouragées à tirer leur lait. Ce lait maternel peut être administré au nouveau-né par un soignant en bonne santé. Si la mère et le nouveau-né ne sont pas séparés et que la mère souhaite nourrir son bébé au sein, elle doit mettre un masque facial et pratiquer l'hygiène des mains avant chaque épisode d'allaitement.

Issus de grossesse et traitement(s) administré(s) chez les femmes en péripartum

Au total, une dizaine d'études rétrospectives ou prospectives sur des populations de femmes enceintes chinoises (n = 80) ont été publiées à ce jour (tableau 1). Pour la majorité, le dénouement a été positif et aucun impact négatif n'a été identifié chez les nouveau-nés. La plupart des mères qui ont dû être traitées, l'a été après l'accouchement. Les traitements donnés n'étaient pas bien décrits pour l'ensemble de ces études. De plus, parmi les guides de traitement émis par différentes autorités sur la prise en charge et le traitement de la COVID-19, seul celui de la Chine émet des recommandations assez succinctes sur cette population précise. Finalement, l'OMS préconise, pour le moment, l'emploi des traitements de soutien pour la prise en charge des femmes enceintes.

En date du 31 mars 2020 une seule étude de cohorte, multicentrique était en cours en Italie afin d'évaluer la grossesse et les issues périnatales des femmes enceintes atteintes de 2019-n-CoV (NCT04315870) (Clinicaltrials.gov). Au Canada, une seule étude a été autorisée et elle a pour but l'évaluation et le traitement des impacts psychosociaux de la COVID-19 chez les femmes enceintes et les prestataires de soins de santé à Anhui, Chine (Gouvernement du Canada).

Seule une dizaine d'études rétrospectives sur des populations de femmes enceintes chinoises ont été publiées à ce jour (Annexe A, tableau A1). Pour chacune d'elles, très peu de détails ont été fournis quant aux traitements donnés chez cette population particulière et aucune conclusion quant à l'efficacité de ces derniers n'est disponible au sein des documents recensés.

Parmi les documents recensés présentant des recommandations cliniques sur la COVID-19 en date du 1^{er} avril 2020, seulement deux documents venant de la Chine abordent des traitements à visée thérapeutique (Annexe A, tableau A-2). Zhou et coll. soulignent de privilégier l'hydroxychloroquine à la chloroquine chez la femme enceinte pour son profil d'innocuité, bien que cette position **ne soit pas appuyée** par des données probantes dans un contexte de COVID-19 (Zhou D 2020). Les auteurs recommandent que la prise de décision tienne compte du nombre de semaines de grossesse afin de choisir les médicaments qui ont le moins d'impact sur le fœtus. Dans un effort de réduire le nombre croissant de complications sévères reliées à la COVID-19, un consensus d'experts chinois a publié un guide où il est recommandé de commencer à utiliser des antiviraux même si seulement **des données empiriques** supportent leur efficacité (Liang 2020). Ceci inclut l'interféron- α en inhalation et l'association lopinavir/ritonavir. Ils mentionnent également que l'utilisation de méthylprednisolone sur une brève période peut être faite comme dans la population générale lors d'une atteinte sévère ou critique.

Selon l'OMS, la prise en charge des femmes enceintes chez qui une infection par le 2019-nCoV est présumée ou confirmée doit reposer sur les traitements de soutien tout en tenant compte des adaptations physiologiques imposées par la grossesse. L'utilisation d'agents thérapeutiques doit reposer sur une analyse risque/bénéfice individuelle tenant compte des avantages potentiels pour la mère et de la sécurité du fœtus, en consultation avec un obstétricien. L'utilisation d'antiviraux n'a pas été recommandée à travers le monde et les cliniciens doivent se tenir à jour sur les

recommandations qui entourent leur utilisation en accord avec les guides locaux et internationaux.

Innocuité des médicaments à visée thérapeutique étudiés dans le contexte de la COVID-19

Une brève revue a été faite sur les données d'innocuité en grossesse et allaitement des principaux médicaments étudiés dans le traitement de la COVID-19. Les informations disponibles ont été répertoriées pour d'autres indications, à des doses différentes et pour des durées de traitement distinctes de l'utilisation dans le contexte de la COVID-19 et sont présentées au tableau A-3 de l'annexe A

PERSPECTIVE DES CLINICIENS

À l'unanimité les experts consultés étaient d'avis de prioriser l'enrôlement des femmes enceintes dans des protocoles de recherche lorsqu'un médicament à visée thérapeutique était considéré. En revanche, à l'heure actuelle, très peu des études cliniques en cours incluent cette population. Il a été soulevé que l'état de la mère, le trimestre de grossesse, l'impact chez le fœtus et le contexte de prématurité sont tous des éléments très importants à considérer dans la décision de traiter ou non et qu'il fallait laisser de la latitude pour le cas par cas. Il a été mentionné qu'une discussion avec un expert en médecine materno-fœtale serait importante. Concernant l'innocuité des médicaments à visée thérapeutique dans la COVID-19, il a été rapporté que même s'il n'y avait aucun recul avec les antiviraux dans ce contexte, l'expérience avec le lopinavir/ritonavir chez les femmes VIH+ est rassurante concernant l'innocuité. De même, l'usage de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la malaria témoigne que ces molécules sont sécuritaires pour la mère et le fœtus selon les cliniciens consultés.

RÉFÉRENCES

- Acs N, Banhidy F, Puho E et coll. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005;73:989-96.
- Alzabin S. Commentary: Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 26.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*
- Centers for Disease Control and Prevention. Page consultée le 22 mars 2020
- Chen D, Yang H, Cao Y et coll. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Mar 20. doi: 10.1002/ijgo.13146. [Epub ahead of print]
- Chen H, Guo J, Wang C et coll. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395(10226):809-15.
- Chen S, Liao E, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Med Virol.* 2020 Mar 28. doi: 10.1002/jmv.25789. [Epub ahead of print]
- China National Health Commission, Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition).2020
- Clinicaltrials.gov. Page consultée le 21 mars 2020
- CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Site consulté en ligne le 21 mars 2020
- Dong L, Tian J1, He S et coll. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4621. [Epub ahead of print]
- Fan C, Lei D, Fang C et coll. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: ciaa226. doi: 10.1093/cid/ciaa226. [Epub ahead of print]
- Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition*
Gouvernement du Canada. Site consulté en ligne le 21 mars 2020
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. April 11, 2020

Infant Risk Center Texas tech university health sciences center. Site consulté en ligne le 21 mars 2020

Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA*. 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4868. [Epub ahead of print]

LactMed Drugs and lactation database Site consulté en ligne le 21 mars 2020

Li Taisheng. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging Microbes & Infections* 2020, VOL. 9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1735265>

Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Apr;99(4):439-442. doi: 10.1111/aogs.13836. Epub 2020 Mar 5.

Liu D, Li L, Wu X et coll. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 18:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072.

Liu W, Wang Q, Zhang Q et coll. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. *Preprints* 2020;2020020373.

Liu Y, Chen H, Tang K et coll. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020 Mar 4. pii: S0163-4453(20)30109-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.

Mothertobaby Site consulté en ligne le 1 mars 2020

Mullins E, Evans D, Viner RM et coll. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014.

Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):760-762.

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S3-8.

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.

Sung-sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus [site Web]. Corée : Korea Biomedical Review; 2020. Disponible à : <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> (consulté le 22 mars 2020).

UKTIS UK Teratology information service. Site consulté en ligne le 21 mars 2020

Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2020 .:

Disponible à : [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf) (consulté le 2 avril 2020).

- Wang X, Zhou Z, Zhang J et coll. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 28. pii: ciaa200. doi: 10.1093/cid/ciaa200.
- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed 20 March 2020).
- Yu N, Li W, Kang Q et coll. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 24. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6. [Epub ahead of print]
- Zeng L, Xia S, Yuan W et coll. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878. [Epub ahead of print]
- Zhang L, Liang Y, Wei Y, Cheng BH, Zhou XC, Li J, Tian JH, Dong L, Hu RH. Analysis of the Pregnancy Outcomes in Pregnant Women With COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020 Mar 7;55(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111
- Zhonghua B. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020 Mar 1;49(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114. [Epub ahead of print]
- Zhu H, Wang L, Fang C et coll. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51-60.

Annexe A

Tableau A-1. Caractéristiques et résultats des études clinique en grossesse

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Intervention (incluant dosage, nombre de participants, etc.)	Comparateur (incluant dosage, nombre de participants, etc)	Population (ex., âge, sexe, diagnostic)	Résultats	Limites
Chen H (2020)	Chine	Série de cas	Antiviral après accouchement (6/9) Césarienne (9/9)	Aucun	3 ^e trimestre (36-39 sem.)	-Pas de complications néonatales -Pas de transmission verticale -1 NN positif 36h après sa naissance	-n=9 -3 ^e trimestre seulement -Pas de prélèvement vaginal
Zhu H (2020)	Chine	Série de cas	Oseltamivir seul après accouchement (4/9) Oseltamivir + INF inh après accouchement (1/9)	Aucun	3 ^e trimestre (31-39 sem)	- 2 BB avec complications CIVD dont 1 DCD -Pas de transmission verticale -Aucun NN positif	-n=9 -3 ^e trimestre seulement
Wang X(2020)	Chine	Rapport de cas	Arbidol + Lopinavir/Ritonavir, + antibiotique + albumine pendant 3 jrs avant accouchement	Aucun	3 ^e trimestre (30 sem)	NN négatif	-n=1
Zhang L (2020)	Chine	Rétrospective	Toutes césariennes Traitées avec antiviral après accouchement	Femmes non infectées	3 ^e trimestre (30 sem)	-Pas d'impact chez NN -Pas de transmission verticale -Aucun NN positif	-n=16 COVID et n=45 non-COVID -Groupes comparables sauf âge
Liu D (2020)	Chine	Série de cas	-Antiviral après accouchement -Pas d'antiviral chez pte toujours enceinte	Aucun	1 ^{er} -2 ^e -3 ^e trimestre (12 à 38 sem)	-Pas d'impact chez NN	-n=15
Chen S (2020)	Chine	Série de cas	-Oseltamivir et antibiotique après accouchement	Aucun	3 ^e trimestre (38 à 41 sem)	-Pas d'impact chez NN -Pas de transmission verticale	-n=5

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Intervention (incluant dosage, nombre de participants, etc.)	Comparateur (incluant dosage, nombre de participants, etc)	Population (ex., âge, sexe, diagnostic)	Résultats	Limites
						-Aucun NN positif	
Yu N (2020)	Chine	Série de cas	-Antiviral (4/7) (oseltamivir 75 mg bid ou ganciclovir 250 mg q12h ou umifénovir 200 mg tid) -interféron- α en nébulisation (4/7) (40 μ g par jour) -herbes traditionnelles chinoises -antibiotiques	Aucun	3 ^e trimestre (29 à 34 semaines)	-Pas d'impact chez NN -Risque très faible de transmission verticale -Un NN positif pour la COVID-19	-n=7
Fan C(2020)	Chine	Rapport de cas	Cas1:azithromycine, oseltamivir, herbes chinoises, methylprednisolone Cas2: ceftazidime, oseltamivir, herbes chinoises, methylprednisolone	Aucun	3e trimestre	-Pas d'impact chez NN -Pas de transmission verticale -Aucun NN positif	-n=2

Tableau A-2 Recommandations cliniques publiées sur l'usage des médicaments à visée thérapeutique faisant l'objet d'essais cliniques chez la femme enceinte ou qui allaite

Juridiction	Recommandations sur l'usage de médicaments à visée thérapeutique faisant l'objet d'essais cliniques
OMS	Traitements de soutien L'utilisation d'agents thérapeutiques doit reposer sur une analyse risque/bénéfice individuelle tenant compte des avantages potentiels pour la mère et de la sécurité du fœtus, en consultation avec un obstétricien. L'utilisation d'antiviraux n'a pas été recommandée à travers le monde et les cliniciens doivent se tenir à jour sur les recommandations qui entourent leur utilisation en accord avec les guides locaux et internationaux.
Chine China National Health Commission 2020	s.o.
Chine Li T 2020	s.o.
Chine Chen D 2020	s.o.
Chine Zhou D 2020	The outbreak of SARS-CoV-2 has placed many pregnant women at high risk of infection. HCQ, rather than CQ, should be considered as a potential therapeutic solution for these patients, given its safety profile in pregnancy. More importantly, the maximum tolerable dose for HCQ is 1200 mg, which has an antiviral effect equivalent to 750 mg CQ (for which the maximum tolerable dose is 500 mg).
Chine Liang H 2020	Antiviral treatment has been routinely used to treat COVID-19 infection in China, and is also recommended for pregnant patients. Combination therapy with antiproteases Lopinavir/Ritonavir has been the preferred drug regimen as it is known to be relatively safe in pregnancy. The recommended dose is two capsules of Lopinavir/Ritonavir (200 mg/50 mg per capsule) orally together with nebulized α -interferon inhalation (5 million IU in 2 mL of sterile water for injection) twice a day.
Corée Sung S 2020	s.o.

Italie Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali 2020	s.o.
France Haut conseil de la santé publique	s.o.
Belgique Van Ierssel S, 2020	s.o.
États-Unis (IDSA)	s.o.

s.o. : sans objet

Tableau A-3. Innocuité en grossesse et allaitement des principaux médicaments à visée thérapeutique faisant l'objet d'essais cliniques

Médicaments	Grossesse	Allaitement
Chloroquine	<p>Il n'y a pas eu d'augmentation du taux de malformations congénitales ou d'avortements spontanés avec l'utilisation de chloroquine pendant la grossesse selon des études d'observation et une méta-analyse qui comprenait un petit nombre d'études prospectives impliquant une exposition à la chloroquine chez les femmes enceintes;</p> <p>Par contre, les risques ne peuvent pas être complètement exclus puisque d'autres études relatent quelques cas de malformations congénitales en mentionnant toutefois qu'une association causale est peu probable;</p> <p>De plus, les données sont plutôt limitées lors de l'exposition au premier trimestre.</p> <p>La chloroquine est un traitement de première intention chez la femme enceinte dans le traitement de la malaria.</p>	<p>Le passage dans le lait est faible;</p> <p>Aucun effet indésirable observé chez des bébés allaités exposés à la chloroquine;</p> <p>L'American Academy of Pediatrics a classé la chloroquine compatible avec l'allaitement.</p>
Hydroxychloroquine	<p>Certaines références recommandent d'éviter l'utilisation d'hydroxychloroquine pendant la grossesse;</p> <p>D'autres sources mentionnent que l'hydroxychloroquine ne semble pas présenter de risque significatif pour le fœtus, en particulier à des doses plus faibles (400 mg/sem);</p> <p>Des études ont examiné plus de 400 grossesses et n'ont pas trouvé de risque accru de malformations congénitales avec l'utilisation d'hydroxychloroquine pour le traitement des maladies rhumatismales.</p>	<p>Le passage dans le lait est très faible;</p> <p>L'allaitement peut être envisagé pendant le traitement, car impact possible chez l'enfant, mais surtout si l'utilisation est à long terme;</p> <p>L'American Academy of Pediatrics a classé la chloroquine compatible avec l'allaitement aux doses utilisées en prophylaxie de la malaria.</p>

Lopinavir/ritonavir	<p>Évitez la solution buvable de ce produit combiné en raison de la présence d'alcool comme excipient dans la solution;</p> <p>Certaines références proposent un risque embryo-fœtal faible;</p> <p>Pas de risque accru d'effets tératogènes chez l'homme, mais la thérapie antirétrovirale maternelle peut être associée à des résultats défavorables de la grossesse comme l'accouchement prématuré, un faible poids à la naissance et une petite taille pour les nourrissons.</p>	<p>Puisque ce médicament est utilisé dans le traitement du VIH et que l'allaitement n'est pas recommandé lorsque les femmes en sont infectées.</p>
Oseltamivir	<p>Plusieurs études qui ont examiné l'utilisation de l'oseltamivir pendant la grossesse n'ont trouvé aucun risque accru de malformations congénitales;</p> <p>Plusieurs groupes d'experts s'accordent à recommander l'oseltamivir comme traitement de première intention de la grippe chez la femme enceinte.</p>	<p>L'oseltamivir et son métabolite sont peu excrétés dans le lait maternel;</p> <p>Classé compatible avec l'allaitement par la plupart des organismes gouvernementaux et des experts pendant la pandémie d'influenza A (H1N1).</p>
Remdésivir	Aucune donnée disponible	Aucune donnée disponible
Tocilizumab	<p>S'il est indispensable à la prise en charge, son utilisation est envisageable en cours de grossesse. En raison de l'immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale pourrait prendre en compte un risque potentiellement accru d'infection materno-fœtale;</p> <p>Certaines études récentes ont montré que le tocilizumab augmente les risques de fausse couche. Cependant, dans ces études, les femmes étaient plus âgées et certaines prenaient également du méthotrexate;</p> <p>Aucune augmentation des risques d'anomalie congénitale n'a été observée dans les essais cliniques et plusieurs études publiées portant sur plus de 200 grossesses.</p>	<p>Le passage du tocilizumab dans le lait est négligeable;</p> <p>Aucun effet indésirable signalé chez les nourrissons. Le tocilizumab est probablement détruit dans le tube digestif, ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait;</p> <p>L'utilisation du tocilizumab est envisageable chez une femme qui allaite. Il faudrait surveiller l'apparition d'infections chez l'enfant.</p>

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

