

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER**  
FACULTÉ DE SANTE

---

Année 2025

2025 TOU3 1004  
2025 TOU3 1005

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**LEROYER Jennifer**  
**et**  
**DURGUEIL Clément**

Le 14 janvier 2025

**Existe-t-il un lien démontré entre la vaccination ARNm à Covid 19 et les troubles  
spécifiques en santé de la femme ?**  
**Revue systématique de la littérature**

Directeur de thèse : Pr Jordan BIREBENT

**JURY :**

**Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC**  
**Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN**  
**Monsieur le Professeur Jordan BIREBENT**

**Président**  
**Assesseur**  
**Assesseur**



**FACULTE DE SANTE**
  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**
  
**Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS**

**Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine**
  
**2023-2024**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEAU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

**Professeurs Emérites**

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologique	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERS Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	<b>Professeurs Associés de Médecine Générale</b> M. ABITTEBOUL Yves M. BIREBENT Jordan M. BOYER Pierre Mme FREYENS Anne Mme IRI-DELAHAYE Motoko Mme LATROUS Leila M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André  <b>Professeurs Associés Honoraires</b> Mme MALAUAUD Sandra Mme PAVY LE TRAON Anne M. SIBAUD Vincent Mme WOISARD Virginie
Mme BONGARD Vanina	
M. BOUNES Vincent	
Mme BOURNET Barbara	
Mme CASPER Charlotte	
M. CAVAIGNAC Etienne	
M. COGNARD Christophe	
Mme CORRE Jill	
Mme DALENC Florence	
M. DE BONNECAZE Guillaume	
M. DECRAMER Stéphane	
Mme DUPRET-BORIES Agnès	
M. EDOUARD Thomas	
M. FAGUER Stanislas	
Mme FARUCH BILFELD Marie	
M. FRANCHITTO Nicolas	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	
M. GUERBY Paul	
M. GUIBERT Nicolas	
M. GUILLEMINAULT Laurent	
M. HOUZE-CERFON	
M. HERIN Fabrice	
M. LAIREZ Olivier	
M. LEANDRI Roger	
M. LHERMUSIER Thibault	
M. LOPEZ Raphael	
Mme MARTINEZ Alejandra	
M. MARX Mathieu	
M. MEYER Nicolas	
Mme MOKRANE Fatima	
Mme MONTASTIER Emilie	
Mme PASQUET Marlène	
M. PIAU Antoine	
M. PORTIER Guillaume	
M. PUGNET Grégory	
M. REINA Nicolas	
M. RENAUDINEAU Yves	
M. REVET Alexis	
M. ROUMIGUIE Mathieu	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	
M. SAVALL Frédéric	
M. SILVA SIFONTES Stein	
M. TACK Ivan	
Mme VAYSSE Charlotte	
Mme VEZZOSI Delphine	
M. YRONDI Antoine	
M. YSEBAERT Loïc	

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Cléo	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOULAA Bruno  
M. ESCOURROU Emile  
Mme GIMENEZ Laetitia

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
Mme FRANZIN Emille  
M. GACHIES Hervé  
M. PEREZ Denis  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle  
M. SAVIGNAC Florian

## **REMERCIEMENTS :**

### **Remerciements de Jennifer LEROYER :**

A notre directeur de thèse, le Professeur Jordan BIREBENT, merci d'avoir dirigé notre thèse et de nous avoir accompagné tout au long de notre travail. Votre esprit clair et concis nous a été d'une grande aide, ainsi que vos précieux conseils en matière de méthodologie. Je vous remercie de votre sympathie et de votre bienveillance qui nous ont accompagnés lors de nos échanges vidéo.

Au Président du Jury, le Professeur Stéphane OUSTRIC, vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger de notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Au Professeur Jean-Christophe POUTRAIN, merci de votre dévotion auprès des internes, et à l'aide que vous avez pu m'apporter pendant mon internat, vous avez su rester disponible et à l'écoute.

A Monsieur Jean-Marie BARBICHE, je vous remercie de nous avoir accompagné aux prémices de la thèse, et de nous avoir guidé au niveau de la recherche bibliographique et de la méthodologie.

Je remercie l'ensemble de mes maîtres de stage durant mon internat, le Dr CLARY à Trèbes, le Dr Laurent DUGAS à Lannemezan, le Dr Yannick MOURAS à Mirande, le Dr DELRIEU et le Dr Sophie HERMABESSIERE lors de mon stage hospitalier, et les Dr Jean Pierre PHAM VAN, Dr Pierre MARCO, Dr Philippe ABOUT, Dr Jacques FINKEL, Dr Hind ASRI et Dr Béatrice BELLAMY lors de mes SASPAS, merci pour votre accompagnement pédagogique et votre disponibilité pour les internes.

Un grand merci à mes parents, avec qui sans eux, tout cela n'aurait pas été possible. Merci pour votre amour inconditionnel. Vous avez su m'accompagner et me soutenir dans toutes les épreuves de ma vie. Vous m'avez donné cette force et vous avez toujours cru en moi. Merci d'avoir tout fait pour me rendre la vie plus belle et simple. Grâce à votre amour, votre curiosité du monde et votre ouverture d'esprit, j'ai pu devenir la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

A toi, Alex, mon frère que j'aime tendrement. J'admire ta dévotion dans ta passion et ton côté rêveur qui font que rien ne peut t'arrêter dans tes idées et projets. Tu as été une source d'inspiration. Merci pour ton soutien, ton amitié et ton amour, je garde précieusement en tête ces moments joyeux et pleins de malice que nous passons ensemble!

A toi, Pablo, mon partenaire et compagnon de vie. Je te remercierai jamais assez pour ton soutien, ta compassion et ton amour infini, au point d'avoir vécu tes émotions en diapason avec les miens. Merci pour ton choix de m'avoir accompagné dans cette ville pour mon internat, je sais ce que tu as mis de côté pour ton amour à mon égard. Ces moments auront renforcé notre relation, notre complicité et notre communication. Merci de rester à mes côtés. Pleins de voyages, d'événements et d'expériences riches en liberté nous attendent mon poussin. Je t'aime.

A ma mamie Paulette. Merci d'avoir partagé mon quotidien pendant ce mois de novembre 2024, à rédiger ma thèse à tes côtés. Je garderais en souvenir nos discussions lors du petit-déjeuner, les moments où tu évoques tes souvenirs et que tu me parles de papi, ta soupe verte au repas, ta gourmandise pour les gâteaux aux pommes, les balades de Naya, les documentaires du soir, ... Malgré ta santé actuelle et tes douleurs, ton esprit vif, tes réflexions pertinentes et ton humour sont toujours présents. Ton chez toi et la baie du Mont Saint Michel seront toujours un refuge pour moi. Avec tout mon amour mamie.

A toi Océane, ma chère cousine. Nous aurons partagé nos deux premières années d'études, de notre quotidien jusqu'à nos chambres! Je te remercierai jamais assez pour ton soutien, ton énergie et ton amour. Je garde en mémoire toutes nos folies, nos rires, nos habitudes et nos pleurs. Merci pour ta présence et ta belle personne pleine de franchise et de force, ces années auront fait éclore une amitié sincère et profonde entre nous qui m'est chère. Love you bitch !

Pour Sarah, ma cousine que j'aime affectueusement. Ton énergie débordante et ta témérité m'inspirent! Merci pour ces nombreux appels téléphoniques que nous partageons depuis notre adolescence, à partager nos histoires et à nous remonter le moral. Merci pour tes moments de folie et ton rire diabolique, pour tes apéritifs préparés avec amour et tes sorties en van. Notre amitié m'est tellement précieuse.

A l'ensemble de ma famille, tant du côté français que russe. Merci pour votre présence. Vous m'avez apporté de la force, tant par vos mots que par vos pensées à mon égard. J'ai de la chance d'être entouré d'une si grande et belle famille.

Une pensée pour toi, Irina, ma tata de cœur. Merci pour ta générosité et tes doux messages. Je te remercie pour ton amour pour nous quatre, on sera toujours là pour toi.

Une pensée chaleureuse à mon amie Léa. Je remercie la vie de t'avoir mis sur mon chemin. Notre amitié est rare et précieuse à mes yeux. Nous nous sommes vu grandir et évoluer durant ces dix dernières années, partager les joies de nos réussites, de nos amours, de nos voyages, mais aussi livrer nos peurs et nos tourments à l'une et l'autre. Merci d'être cette personne merveilleuse sur qui je peux toujours compter.

A toi, ma Marie, où nos chemins se sont croisés sur les bancs de médecine. Nos a priori initiaux de l'une de l'autre sont bien différents de la belle amitié qui a émergé entre nous. Merci pour ta confiance durant ces années, pour ton regard bienveillant et ta réflexion juste, j'admire la personne pleine de force que tu es devenue.

Une grosse pensée pour toi, Marie Anaïs. Notre rencontre aura été l'une des plus chamboulante de ma vie. Je te remercie d'être cette personne exceptionnelle, pleine de courage. Tu as été une source d'inspiration par ta manière de parler des choses qui te passionnent avec les étoiles dans les yeux, et ta résilience, merci pour ton énergie.

A mon amie Emma, ma grande partenaire de vadrouille de ce voyage au Vietnam. Une amitié pleine de vitalité et de fougue a surgit suite à cette expérience. Merci pour ta franchise et ta positivité. Je n'oublierai pas tous tes petits plats préparés, tes cadeaux artisanaux faits avec amour et ses après-midi à la piscine chez tes parents.

A toutes mes autres amies, Julie, Cannelle, Sophia, Safia, Bérangère, merci de continuer d'être à mes côtés après toutes ces années d'amitié.

Une dédicace particulière à notre groupe de choc de covoiturage, Arnaud, Gabriel, Léa et Océane. Merci d'avoir rendu ce quotidien pendant la première année de médecine plus supportable. Je n'oublierai jamais nos débats, nos rigolades, nos repas et fêtes partagés. Les premières années de médecine ont le pouvoir de créer un lien particulier et solide malgré les années qui passent, merci à chacun pour votre soutien qui a toujours été présent à différents moments de ma vie.

Je remercie mes autres copains dont j'ai croisé la route durant ces années d'externat, Lamia, Solène, Eléonore, Caroline, Carla, Robin, Mélanie et tant d'autres, avec qui pour certains, nous n'avons plus contact, mais je garde en souvenirs ces moments pour la plupart passés au Cha, à partager nos repas ou assister aux conférences du soirs et rendre ces moments plus amusants.

Je remercie chaleureusement mes amis rencontrés lors de mon internat à Toulouse.

Merci à toi Alice, je ne suis pas prête d'oublier notre rencontre lors du pot d'accueil à Carcassonne. Merci pour ton amitié, qui est devenue rapidement importante et profonde. Ton écoute et tes conseils m'ont été d'une précieuse aide pendant les moments difficiles que j'ai pu traverser. Maintenant, j'attends de partager pleins de voyages, de remplacements ou d'autres expériences avec toi dans le futur!

A toi Lisa, je suis heureuse de t'avoir contacté à mon arrivée à Toulouse. Nos échanges, notre randonnée dans le Tarn et nos week-ends en couple auront découlé sur une belle amitié. Merci de me soutenir dans ce monde de paillettes et de manucure!

A César, je te remercie pour ton humour et ton originalité. Je garde en souvenir les nuits à nous héberger dans ton appartement à Toulouse, les parties de catan et subterra et notre soirée avec Alice à danser librement dans ton appartement, merci pour ces moments.

Merci à Marianne pour nos discussions sur l'amour, sur le bien être et sur la vie en générale.

Merci à Marina pour ton rire, ton caractère et ta positivité qui nous accompagnent à chaque soirée!

Une pensée particulière à mon ancienne médecin généraliste Dr Farida MAGANE MESSAOUDI, au kinésithérapeute-ostéopathe Pascal GERARD et au gynécologue acupuncteur Dr Alain MESTRALLET. Ma dévotion pour la voie médicale, je vous la dois pour beaucoup. Dr Farida MAGANE MESSAOUDI, votre aura solaire et votre écoute attentive m'ont inspiré dans la relation patient-médecin. Merci de m'avoir accompagné et de prendre encore soin de ma famille. Pascal GERARD, merci pour votre ouverture d'esprit et votre curiosité pour la médecine chinoise, vous avez été une grande source d'inspiration, mes pensées vous accompagnent souvent. Dr Alain MESTRALLET, vous avez su éveiller en moi une nouvelle passion et me faire découvrir un monde merveilleux. Vous m'avez redonné de la force et du sens dans mon parcours médical lors de mon année de césure, je vous en serais éternellement reconnaissante.

A Zornitsa, je tiens à t'exprimer toute ma gratitude. J'ai en souvenir tous nos échanges profonds et lourds de sens que nous avons partagés. Merci de m'avoir guidé dans mes moments difficiles, et de m'avoir ouvert les yeux sur des choses plus grandes que nous. Je te remercie d'être constamment là pour nous quatre.

## **Remerciements de Clément DURGUEIL :**

A notre directeur de thèse, Pr Jordan Birebent sur qui nous avons pu compter pour nous guider dans l'écriture et l'organisation de la thèse. Votre accessibilité et votre gentillesse nous ont permis d'avancer sereinement et sans perdre de temps dans cet exercice complexe qu'est l'écriture d'une thèse.

Au Pr Stéphane Oustric pour son engagement dans le DUMG de Toulouse. La rigueur du DUMG, l'accompagnement et la qualité des stages permettent aux internes du DUMG de Toulouse de s'épanouir dans cette spécialité. Je réalise que mon aptitude à être un médecin généraliste rigoureux m'est permise grâce au DUMG. Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Au Pr Jean-Christophe Poutrain pour son investissement dans le DUMG. Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

A Monsieur Jean-Marie BARBICHE, je vous remercie de nous avoir guidé dans nos recherches bibliographiques et dans notre méthodologie.

A mes maîtres de stages, Dr Bruno CHAUMETTE et Dr Henri Jean MARSEILLAN, qui m'ont accompagné lors de mon premier stage en médecine générale. Vous avez grandement participé à la construction de ma vision médicale et aidé à comprendre la complexité de l'être humain.

Au Dr Imane DINARI. Merci de m'avoir fait découvrir la gynécologie et l'échographie. Ton ambition médicale et ton envie de te former continuellement m'a permis de me projeter dans l'exercice de la médecine. Tu as été d'une grande écoute dans cette période de changement pour moi, je t'en suis extrêmement reconnaissant.

Au Dr Marion GRIMA. Merci de m'avoir montré que la médecine gériatrique était une spécialité passionnante. Tu m'as guidé dans mon autonomisation et appris à prendre des décisions. J'ai adoré travailler à tes côtés.

Au Dr Hélène SENTENAC. Ces 6 mois de stage dans ton cabinet m'ont permis de découvrir la médecine générale et la gestion d'un cabinet. Tu m'as fait découvrir les visites à domicile et leur complexité. Tu m'as fait confiance et permis de me projeter dans cet exercice. Tes attentions et ton écoute m'ont touché. Merci pour ton accompagnement pendant ces 6 mois.

Au Dr Clément DAVID qui m'a accompagné avec ses collègues sur ces 6 derniers mois de SASPAS. Merci pour ta rigueur médicale qui est inspirante. Tu resteras un exemple pour moi dans la pratique de la médecine générale, investie, curieuse, rigoureuse et globale.

A mes parents, sans qui rien ne serait possible aujourd'hui. Vous avez toujours su m'accompagner sans faille. Vous m'avez soutenu dans les nombreuses années d'études difficiles. Je me souviendrai de cette sixième année où j'ai réalisé que je termine premier ou dernier au classement, j'avais déjà gagné votre fierté depuis longtemps et c'était ça le plus important. Vous m'avez permis de rester moi, de continuer mes loisirs, de rester connecté à la réalité à côté ces études passionnantes mais envahissantes. Je serai à jamais reconnaissant de tout cet amour que vous m'avez donné. Je vous aime.

A mon frère Lucas. Je veux te dire que je suis fier de t'avoir comme petit frère. Merci pour ta patience toutes ces dernières années lorsque je parlais de médecine et de mes études. Je pars cette année de Toulouse mais je reste persuadé que nous continuerons à construire notre histoire. Je t'aime mon fréro.

A Clara, mon amour. Merci d'avoir été là et d'avoir cultivé ta patience lorsque je devais travailler ou passer des soirées entières à me remettre en question. Tu as toujours cru en mes capacités à être un bon médecin. Je te suis extrêmement reconnaissant pour tout ce temps que tu as passé avec moi à surmonter l'ascenseur émotionnel que sont ces études. A notre nouvelle vie au Pays basque. Je t'aime. Merci à tes parents, Pierre et Françoise pour votre accueil dans cette famille (avec Joker bien sur). Je me sens bien quand je suis avec vous. Attention à ne pas prendre un abonnement aux urgences de Bayonne les Crumeyrolle !

A ma grand-mère Yvonne, j'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui. Je vois encore ton regard et garde gravé dans ma mémoire les moments passés auprès de toi. Je n'oublierai pas les vacances au Rooy, j'y étais si bien. Je t'ai accompagné à la fin de ta vie et j'ai essayé de faire le maximum pour que tes volontés soient respectées. A mon grand père Tino, j'aurai aimé que tu sois avec nous également aujourd'hui, combien de fois j'ai imaginé cette scène où tu aurais été au premier rang à me regarder, promis je vais penser très fort à toi. Merci pour votre générosité, vous avez construit ma curiosité et mon amour pour la nature.

A ma cousine Pauline, je me souviens quand tu me racontais tes premières années d'études de médecine, et les dissections à tes cours de TP à Budapest. Ça m'a beaucoup aidé à me projeter dans l'après des études de te voir te construire à côté. T'es ma cousine préférée.

A mes amies, Axelle, Marie et Mathilde, les montagnes de russe de l'amitié je vous ai fait vivre. Je me souviens des bouffes quand vous veniez me voir dans mon appartement de 18m<sup>2</sup> à Ramonville, c'était pas grand mais on était bien tous les 4. Je sais que je peux compter sur vous peu importe les épreuves dans nos vies. Je suis fier de notre amitié. Merci d'être là.

A Caroline, mon amie indestructible “j’ai décidé que tu étais mon ami Clément! J’ai décidé et je vais pas le lâcher”. Et je t’en remercie parce que j’adore cette vie. Merci de m’avoir montré le chemin du champagne et des plaisirs obligatoires de la vie. Tu comptes beaucoup, difficile à dire en vrai alors je l’écris ici.

A mon ami JE, ma coquine. On a tellement refait le monde qu’on pourrait en créer un. Tu m’as permis de tenir en D4 quand j’avais envie de tout arrêter et d’aller couper du bois dans la montagne et devenir ébéniste. Quel plaisir qu’on se retrouve à Bayonne, qui sait peut être qu’on travaillera ensemble. Au plaisir de continuer nos psychanalyses respectives.

A mon ami Thibault, je pars au Pays basque mais on arrivera toujours à s'organiser des soirées imprévues. Merci pour ton attention et ton vrai intérêt dans nos discussions (oui oui pas pour le reste je te vois venir...). J’ai adoré notre amitié pendant mon internat, à Auch avec les poules et la cuisine, à Toulouse avec nos soirées à chercher du sens dans nos vies.

A Come, mon copain. Tu m'inspires beaucoup de par ta sagesse, ton humilité et ton QI te 1500 médecins généralistes. Je sais qu’il y aura toujours un grand beau en toi (ne dit pas non...). Merci d’avoir été un bon ariégeois avec moi à aller faire le marché et à cuisiner autant. Je m'excuse d'avoir fini tes plats et ton houmous beaucoup de fois mais c’était trop bon. Je t’attends pour faire du surf à Bayonne. Merci mon lapin pour ces 3 belles années.

A mes amis Gaëtan et Ulysse. Vous formez un couple magnifique. J’aimerais avoir plus de temps pour partager votre passion de la montagne. Je vais me donner les moyens de passer plus de temps avec vous. Merci de me faire rire toujours autant, j’ai de la chance de vous avoir.

A mon copain Théo, dire que tout à commencé au WEI. On en a fait des choses ensemble : le permis moto, apprendre à nager, apprendre à courir avec le semi-marathon qui a déclenché chez toi une passion pour la course à pied on dirait bien. On ne s’est pas lâché durant toutes ces études. Merci de m’avoir toujours donné des conseils et guidé. J’espère qu’on continuera à se voir. Bisous copain

A mes copains de Carcassonne, Julien, Agathe, Victoire, Marine, Solène, Max et Amel, je ne pensais pas pouvoir garder des copains pendant l’internat tellement les amitiés peuvent être intenses et éphémères durant cette période de notre vie. Mais j’ai retrouvé avec vous une amitié sincère où chacun à son originalité qui le rend attachant (à vous de trouver ce que c’est...). A nos prochaines soirées déguisées.

## **TABLE DES MATIÈRES**

Liste des abréviations.....	10
Résumé.....	11
Summary.....	12
I. INTRODUCTION .....	13
II. MÉTHODE.....	18
1. Type d'étude.....	18
2. Stratégies de recherche et sources d'information.....	18
3. Recueil de données.....	18
4. Critères d'inclusion.....	19
5. Critères d'exclusion.....	19
6. Sélection des études.....	19
7. Évaluation de la qualité des études.....	20
III. RÉSULTAT.....	21
1. Sélection des articles.....	21
2. Articles inclus et principaux résultats.....	22
3. Analyse des résultats.....	28
a. Chez les femmes pubères.....	28
b. Chez les jeunes femmes pubères de 12 à 15 ans.....	30
c. Chez les femmes atteintes d'endométriose/adénomyose.....	31
IV. DISCUSSION.....	34
1. Discussion des résultats.....	34
a. Les vaccins ARNm.....	34
b. La phase folliculaire.....	35
c. L'infection à Covid 19.....	36
d. L'influence du stress et de l'anxiété.....	37
e. L'endométriose.....	37
f. L'hormonothérapie.....	38
g. La population adolescente.....	39
2. Forces et limites de la revue.....	39
3. Perspectives/Ouverture.....	40
V. CONCLUSION.....	43
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	43
VII. ANNEXES.....	48

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AMH : Hormone anti-mullerienne  
AMSTAR : Assessing the methodological quality of systematic reviews  
ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament  
ARN : Acide ribonucléique  
ARNm : Acide ribonucléique messenger  
ATCD : Antécédents  
CMG : Collège de la médecine générale  
CNEGM : Collège national des enseignants de gynécologie médicale  
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français  
CNOSF : Conseil national de l'ordre des sages-femmes  
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance  
EMA : European medicines agency  
FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale  
GnRH : Gonadotrophines  
HAS : Haute autorité de la santé  
HHO : Hypothalamo-hypophysaire-ovarien  
HPV : Papillomavirus humain  
HR : Hazard ratio  
IC : Intervalle de confiance  
IMC : Indice de masse corporelle  
INSEE : Institut national des statistiques et des études économiques  
LH : Hormone lutéinisante  
MESH : Médical subject heading  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OR : Odds ratio  
PRAC : Comité des risques d'évaluation de pharmacovigilance  
PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses  
RR : Risque relatif  
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques  
STROBE : Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

## **RÉSUMÉ :**

**Contexte :** La pandémie de COVID-19 a surgi à la fin de l'année 2019 et s'est rapidement propagée, entraînant une crise sanitaire qui a bouleversé le monde entier. Devant l'urgence de la situation, différents types de vaccins ont été développés, tels que les vaccins à ARNm. En France et en Europe, la majorité de la population a été vaccinée avec des vaccins à ARNm, représentant environ 90 % en France et 75 % en Europe. Peu après le début de la vaccination de masse, les femmes se sont inquiétées d'éventuelles modifications du cycle menstruel. La médecine générale joue un rôle clé dans le dépistage des effets indésirables des médicaments et dans l'accompagnement des patients face à leurs questions sur ces traitements.

**Objectif :** L'objectif principal est de rechercher s'il existe un lien entre la vaccination ARNm à Covid-19 et les troubles du cycle menstruel chez les femmes pubères. Notre objectif secondaire était de déterminer s'il existe une population plus à risque d'effets secondaires.

**Méthode :** Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, selon les recommandations internationales de l'échelle Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Nous avons exploré trois bases de données Pubmed, EmBase et Web Of Science sur la période du 10/2022 au 05/2024. Notre équation de recherche s'est inspirée d'une méta-analyse de 2023. Les critères d'inclusion ont été choisis pour sélectionner des femmes pubères, vaccinées contre le Covid 19 à l'ARNm seul, pouvant être porteuses de pathologies gynécologiques, ayant eu des troubles menstruels. Les articles non pertinents ont été éliminés progressivement : d'abord par une lecture des titres et des résumés, puis des textes complets, cette sélection ayant été réalisée par deux chercheurs. La qualité des études a été évaluée à l'aide de l'échelle STROBE.

**Résultats :** Sur 244 articles identifiés, 7 études ont été incluses dans la revue systématique. Les résultats semblent trouver une association significative entre la vaccination ARNm et l'apparition de perturbations menstruelles, notamment chez la population adolescente. Cependant, les études évaluant les femmes atteintes d'endométriose retrouvent des résultats contradictoires.

**Discussion :** Les résultats indiquent que la vaccination ARNm pourrait jouer un rôle dans les troubles menstruels. Néanmoins, il existe de nombreux facteurs de confusion tels que l'infection Covid, le stress psychologique lié à la pandémie, l'impact de l'hormonothérapie qui pourraient interférer de manière significative sur les résultats. Il est nécessaire de réaliser des études randomisées et prospectives. Face à l'hésitation vaccinale, alimentée par des facteurs psycho-socio-économiques, il est important de réfléchir aux stratégies à mettre en place afin de regagner la confiance des patientes.

## **SUMMARY :**

**Background :** The COVID-19 pandemic emerged at the end of 2019 and spread rapidly, resulting in a health crisis in the entire world. Faced with the urgency of the situation, different types of vaccines were developed, such as mRNA vaccines. In France and Europe, the majority of the population was vaccinated with mRNA vaccines, representing around 90% in France and 75% in Europe. Shortly after mass vaccination began, women expressed concern about possible changes in their menstrual cycle. General practitioners play a key role in screening for adverse drug reactions, and in supporting patients with any questions they may have about these treatments.

**Objective :** Our primary objective was to investigate whether there is a link between Covid-19 mRNA vaccination and menstrual cycle disorders in pubertal women. Our secondary objective was to determine whether there is a population at greater risk of side effects.

**Method :** We carried out a systematic literature review, following the international recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) scale. We explored three databases Pubmed, EmBase and Web Of Science over the period from 10/2022 to 05/2024. Our search equation was inspired by a 2023 meta-analysis. Inclusion criteria were chosen to select pubescent women, vaccinated against mRNA-only Covid 19, possibly carrying gynecological pathologies, who had experienced menstrual disorders. Irrelevant articles were eliminated progressively: first by reading the titles and abstracts, then the full texts, this selection having been carried out by two researchers. Study quality was assessed using the STROBE scale.

**Results :** Of 244 articles identified, 7 studies were included in the systematic review. The results seem to find a significant association between mRNA vaccination and the onset of menstrual disturbances, also in the adolescent population. However, studies evaluating women with endometriosis found contradictory results.

**Discussion :** The results indicate that mRNA vaccination may play a role in menstrual disorders. Nevertheless, there are many confounding factors such as Covid infection, pandemic-related psychological stress and the impact of hormone therapy that could significantly interfere with the results. Randomized, prospective studies are needed. In the face of vaccine hesitancy, fuelled by psycho-socio-economic factors, it is important to think of strategies in order to regain patients confidence.

## INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, a émergé à la fin de l'année 2019 à Wuhan, en Chine. Elle s'est rapidement propagée conduisant à une crise sanitaire sans précédent et a bouleversé le monde entier. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une urgence de santé publique internationale en janvier 2020 et une pandémie en mars 2020. Avec des millions de cas confirmés et des millions de décès, cette crise sanitaire a mis à l'épreuve les systèmes de santé.

Face à l'urgence de la situation, la communauté scientifique s'est mobilisée pour développer des vaccins dans un temps record. Plusieurs types de vaccins ont été mis en place pour lutter contre la COVID-19, notamment les vaccins à vecteur viral, les vaccins inactivés ou atténués, les vaccins protéiques, les vaccins ADN et les vaccins à ARN messager (ARNm).

**Les vaccins à vecteur viral**, tels que Vaxzevria (Astra Zeneca), Janssen (Johnson & Johnson) et Sputnik V sont des vaccins basés sur un virus existant généralement inoffensif portant la séquence génétique qui code la protéine spike. Le vecteur pénètre dans les cellules et les incite à produire la protéine spike, entraînant une réponse immunitaire. **Les vaccins vivants atténués ou inactivés**, tels que Sinopharm, CoronaVac (Sinovac), Covaxin (Bharat Biotech) et Valneva contiennent des virus SARS-CoV-2 inactivés (tués) ou atténués (affaiblis). Ils stimulent une réponse immunitaire sans provoquer la maladie, car le virus ne peut pas se répliquer. **Les vaccins protéiques**, tels que Nuvaxovid (Novavax) et VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur), utilisent des protéines de la spike du virus, souvent sous forme de nanoparticules, pour induire une réponse immunitaire. Ils peuvent être combinés avec un adjuvant pour renforcer la réponse immunitaire. **Les vaccins ADN**, tel que ZyCoV-D (Zydus Cadila) utilisent de l'ADN plasmidique qui code la protéine spike du virus. Une fois injecté, l'ADN est pris en charge par les cellules, qui produisent la protéine spike et déclenchent une réponse immunitaire. **Les vaccins à ARNm**, tels que ceux développés par Pfizer-BioNTech (Comirnaty) et Moderna (Spikevax) utilisent une technologie qui permet d'introduire une séquence génétique codant une protéine du virus, stimulant ainsi une réponse immunitaire sans utiliser le virus lui-même. (1)

Chaque type de vaccin a ses avantages et ses inconvénients, et leur utilisation dépend de divers facteurs, notamment l'efficacité, la réponse immunitaire et la logistique de distribution souhaitée. Les campagnes de vaccination dans le monde entier ont utilisé une combinaison de ces vaccins pour lutter contre la pandémie de COVID-19.

Selon les données de l'OMS, environ 70 % de la population mondiale a reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19. (2)

Les gouvernements ont soutenu les campagnes de vaccination afin de prévenir les formes sévères d'infections au COVID, mais ces vaccins ne sont pas dépourvus d'effets secondaires, y compris des effets secondaires locaux et systémiques. Les principaux effets indésirables rapportés lors des premiers essais cliniques ont été la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, les frissons, la tachycardie, la fièvre, les troubles gastro-intestinaux, les vomissements et la myocardite.

Peu après le début de la vaccination de masse, les femmes se sont inquiétées d'éventuelles modifications du cycle menstruel. Il a aussi été rapporté aux cours des essais cliniques du Comirnaty, des saignements menstruels importants. (3) Les modifications signalées lors des témoignages des patientes comprenaient des saignements anormalement longs pendant les règles, en dehors de règles ou les deux (ménorragies, métrorragies ou ménométrorragies), une absence de règles pendant plusieurs mois (aménorrhée), des douleurs pelviennes importantes pendant les règles (dysménorrhées). Chez les femmes atteintes d'endométriose, il a été rapporté une réactivation de leurs symptômes douloureux. Chez les femmes ménopausées, des saignements anormaux. Dans certains cas, les saignements anormaux en quantité et en durée ont conduit à des hystérectomies. (2)

La régularité du cycle menstruel est un processus reflétant la santé et la fertilité des femmes en âge de procréer. Le cycle menstruel physiologique s'étend de 26 à 35 jours, les règles durent en moyenne 5 jours. Le cycle menstruel est régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire, il produit les hormones sexuelles et également du cortisol. Ce dernier est produit en réaction à un stress biologique (fièvre, virus, bactérie, maladie inflammatoire). Il peut alors déréguler la production centrale des hormones sexuelles et perturber les récepteurs hormonaux des organes reproducteurs féminins.

En dehors de pathologies gynécologiques, des facteurs peuvent également modifier sa régularité : le mode de vie (anxiété, exercice physique intense, alimentation, consommation de tabac, de drogues, d'alcool), les antécédents de grossesse (parité, allaitement, post partum), les facteurs environnementaux (pollution, perturbateurs endocriniens), un traitement médicamenteux.

Ainsi, une réponse immunitaire intense suite à l'administration de vaccin pourrait être un facteur de stress potentiel qui modifierait l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (HHO) (4), tout comme un stress psychologique ou une anxiété importante liée à la pandémie (5).

En réponse, les autorités sanitaires ont demandé davantage de recherches sur les modifications du cycle menstruel post vaccination à COVID-19.

En France, l'ANSM s'est penchée sur le sujet et a réuni des représentants des associations de patientes tels que France Assos Santé, Endomind, EndoFrance et le collectif Ouestmoncycle, ainsi que des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM), le Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale (CNEGM), le Conseil national de l'Ordre des sages-femmes (CNOSF) et le Collège de la Médecine Générale (CMG) pour faire un point sur les troubles menstruels déclarés après la vaccination.

Ces échanges ont permis d'identifier plusieurs pistes d'actions à mener afin de renforcer l'information des femmes et des professionnels de santé. Il a donc été réaffirmé l'importance de déclarer ces troubles. Fin 2021, l'ANSM, en lien avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et les CRPV ont établi des conduites à tenir à destination des femmes et des professionnels de santé. (2)

#### Conduite à tenir pour les femmes concernées

Les troubles du cycle (aussi appelés anomalies du cycle) sont des irrégularités du cycle menstruel. Ils peuvent affecter à la fois la fréquence et l'intensité des saignements : les règles peuvent être irrégulières, douloureuses (dysménorrhée), trop abondantes ou trop prolongées (ménorragie) ou absentes (aménorrhée). Il est également possible que des saignements surviennent entre deux cycles (métrorragie).

Si vous ressentez des effets inhabituels, des douleurs anormales, que votre cycle menstruel est bouleversé, et que ces troubles persistent, nous vous invitons :

- à consulter votre médecin. Il pourra vous écouter et, si nécessaire, procéder à des examens complémentaires.
- à déclarer sur le portail du ministère chargé de la Santé : [signalement.social-sante.gouv.fr](https://signalement.social-sante.gouv.fr) ou rapprochez-vous d'un professionnel de santé.

## Conduite à tenir pour les professionnels de santé

Devant tout symptôme de troubles menstruels évoqué par votre patiente et selon votre connaissance de son historique médical :

- Si la patiente prend un traitement hormonal : vérifiez qu'il n'y a pas eu de mauvaise observance ou des vomissements qui pourraient être à l'origine d'une interruption de la prise du traitement ;
- Si la patiente ne prend pas de traitement hormonal ou s'il n'y pas eu d'interruption de traitement :
  - vérifiez qu'il ne s'agit pas d'une symptomatologie aigüe ;
  - vérifiez l'absence de grossesse (retard de règles, saignements itératifs) ;
  - gardez en tête la possibilité que la patiente développe une maladie gynécologique (syndrome des ovaires polykystiques, hyperprolactinémie, adénomyose, etc.) de manière concomitante à la vaccination. Si les symptômes persistent le mois suivant, il est nécessaire de lancer des investigations et d'envisager une telle pathologie sous-jacente.
- Si vous observez des effets indésirables graves ou inattendus : déclarez sur le portail du ministère chargé de la Santé : [signalement.social-sante.gouv.fr](https://signalement.social-sante.gouv.fr).

En juin 2022, le Comité de Pharmacovigilance (PRAC) de l'European Medicines Agency (EMA) a conclu que les preuves étaient insuffisantes à ce stade pour établir le lien entre les vaccins ARNm et les troubles menstruels. La poursuite des recherches étaient nécessaires.

Une méta-analyse publiée en mars 2023 (6) a quantifié la prévalence des troubles du cycle les plus courants depuis le début de la pandémie. Elle retrouve en moyenne 24,4% de ménorragies, 16,2% de polyménorrhées, 22,7% l'oligoménorrhée, et une modification de la durée des cycles de 6,6% (IC de 95%). Il s'agissait de la première méta-analyse qui estimait la prévalence des troubles du cycle en lien avec la vaccination à Covid-19.

En France ainsi qu'en Europe , la majorité de la population a été vaccinée par les vaccins ARNm (environ 90 et 75% respectivement)(7). Dans l'avenir, il est très probable que de nouveaux vaccins basés sur cette technologie innovante soient développés. Il nous a donc paru pertinent de nous intéresser spécifiquement aux vaccins ARNm et les possibles effets sur le cycle menstruel. La recherche dans la littérature grise, sur la base de données Cochrane, ainsi que sur le Système Universitaire de Documentation (SUDOC) nous a permis de faire un premier constat des travaux de recherches disponibles et de construire notre question de manière plus précise. Nous n'y avons trouvé aucun travail.

La médecine générale est en première ligne pour dépister les effets indésirables médicamenteux et répondre aux interrogations des patients vis-à-vis des médicaments.

L'objectif principal de notre recherche était : existe-t-il un lien entre la vaccination ARNm à Covid-19 et les troubles du cycle menstruel chez les femmes pubères ?  
Notre objectif secondaire était de déterminer s' il est possible d'identifier une population plus à risque d'effets secondaires.

## II. MÉTHODE

### 1. Type d'étude

Pour répondre à notre objectif principal, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. La rédaction de notre revue systématique de la littérature a suivi les recommandations internationales PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (8) ainsi que la méthode publiée dans la revue e-respect. (9)

### 2. Stratégies de recherche et sources d'information

Nos recherches se sont basées sur la dernière méta-analyse de mars 2023 (6) dont le dernier article inclus était en septembre 2022. A partir de cette date, nous avons recherché dans les bases de données Pubmed, Web Of Science et Embase si de nouveaux articles étaient disponibles afin d'apporter de nouvelles données scientifiques.

### 3. Recueil de données

Nous avons construit notre équation de recherche à partir des équations réalisées dans les dernières revues de la littérature et méta-analyse (6). Nous l'avons adaptée pour répondre à notre objectif principal.

Notre équation de recherche était la suivante, rédigée sous forme de mot clés/médical subjecting heading (MESH terms) : “”(COVID-19 vaccine\*) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (menopause) OR (endometriosis) OR (menstrual symptoms) OR (polycystic ovary syndrome) OR (menstrual disturbances) OR (menstrual changes)). Les différentes équations utilisées avant d'arriver à cette dernière sont disponibles dans les annexes. (Annexe 1)

Nous avons décidé d'utiliser plusieurs dénominations des troubles du cycle menstruels comme la ménorragie, l'oligoménorrhée, la dysménorrhée, la polyménorrhée afin de recruter le plus d'articles possibles. Dans le but de répondre à l'objectif secondaire de notre étude, nous avons ajouté à notre équation la ménopause et les pathologies gynécologiques les plus

fréquentes (endométriose, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)) abordées dans les revues systématiques précédentes et la méta-analyse (6).

Nous avons fait le choix de ne pas inclure dans les MESH terms le mot “ARNm” afin de ne pas omettre des études qui inclurait des vaccins uniquement à partir de l’ARNm.

#### 4. Critères d'inclusion

Les critères d’inclusion de notre travail étaient : les articles publiés de 10/2022 à 05/2024, les vaccins ARNm, les femmes pubères, les études observationnelles, les femmes vaccinées à l’ARNm à Covid 19, les troubles du cycle menstruel, l’endométriose, le SOPK, la ménopause.

#### 5. Critères d'exclusion

Les critères d’exclusion étaient : les vaccins non ARNm, les revues systématiques, les méta-analyses, les cases reports, les femmes enceintes, les femmes en cours d’allaitement, les articles payants.

#### 6. Sélection des études

Les études étaient sélectionnées à partir de trois bases de données : Pubmed, Embase, Web of science.

Les deux auteurs ont réalisé séparément en aveugle les étapes suivantes en veillant à respecter les critères d'inclusion et d'exclusion. En premier ils ont lu les articles en les sélectionnant par leur titre et leur résumé. Secondairement, ils ont lu les articles en entier.

A chaque étape l’aveugle a été levé et les divergences ont été discutées. En cas de conflit persistant, la décision de sélection de l’article revenait à une tierce personne (le directeur de thèse).

Nous avons effectué une recherche manuelle afin de ne pas omettre des articles non inclus dans notre équation de recherche.

Nous avons utilisé le logiciel en ligne Rayyan© afin de maintenir l’aveugle pendant la sélection des articles.

## 7. Evaluation de la qualité des études

Afin d'évaluer la qualité des études , nous avons utilisé des échelles et des grilles d'évaluations standardisées. La grille STROBE a évalué la qualité des études observationnelles (études cas témoin, transversales et de cohorte). (Annexe 2)

Nous avons évalué la qualité de notre travail de recherche à partir de l'échelle standardisée PRISMA (rigueur rédactionnelle) et la grille AMSTAR (qualité méthodologique).

### III. RÉSULTAT

#### 1. Sélection des articles

Dans les trois bases de données nous avons retrouvé au total 244 articles, 93 sur Pubmed, 90 sur Embase, 61 sur Web of science. Après suppression des 102 doublons via Zotero, il nous restait 142 articles.

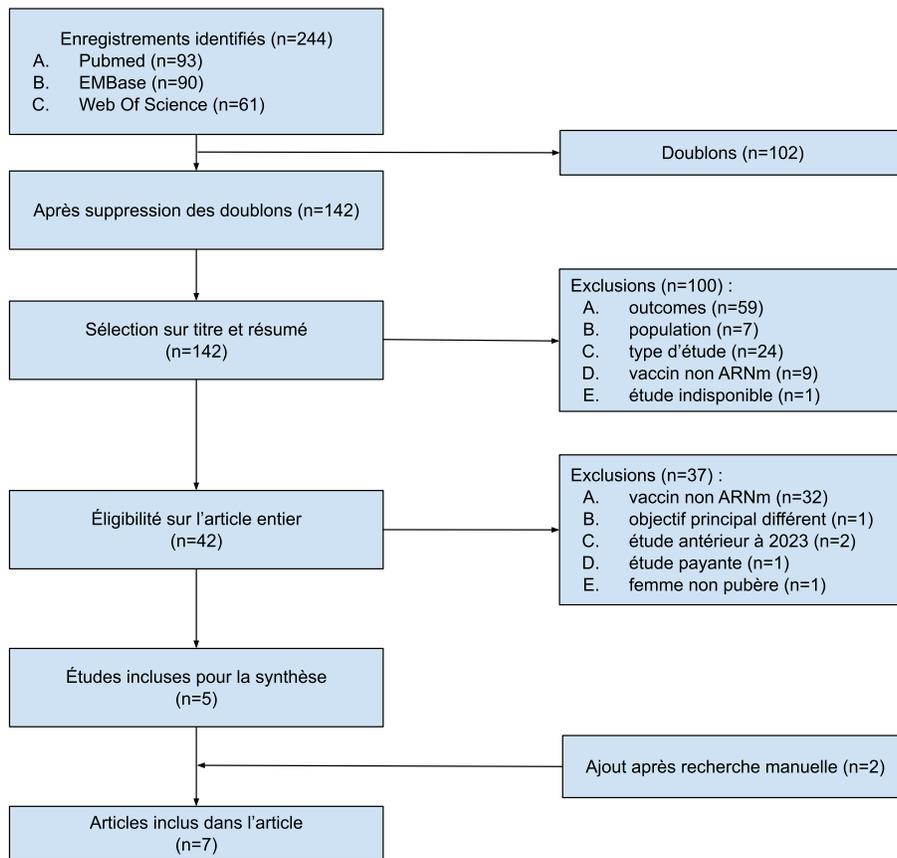
La lecture des titres et des résumés a exclu 100 articles dont 59 ne répondaient pas à l'objectif primaire de notre recherche (maladie à Covid 19 sans comparaison à une vaccination, comparaison vaccination et infection à Covid 19, thrombose veineuse, dosage AMH...), 7 articles ont été éliminés en raison de la mauvaise population étudiée (infertilité, grossesse, allaitement, néonatalogie, complication obstétricale), 24 articles ont été éliminés car leur design ne correspondait pas (revue de littérature, case report, revue systématique de la littérature, article de revue), 9 articles étudiaient des vaccins non ARNm, enfin 1 article était indisponible.

La lecture intégrale des 42 articles nous a permis de retenir 5 articles. Sur les 37 exclus, 32 étaient des études utilisant d'autres vaccins que l'ARNm, 1 article n'avait pas le bon objectif principal (impact vaccination sur les hormones sexuelles), 2 articles étaient disponibles avant 09/2022 (critère d'exclusion), 1 étude était payante, 1 étude comprenait des femmes non pubères (apparition des ménarches pendant l'étude).

Ensuite nous avons effectué une recherche manuelle pour limiter le risque d'omission d'articles. Nous avons retrouvé les 2 articles exclus pour des dates en dehors de notre borne. Le premier article a été publié dans la revue International Journal of Gynecology and Obstetrics en janvier 2023 mais disponible en ligne en juillet 2022 (10). Le second article a été publié dans le journal Archives of gynecology and obstetrics en septembre 2022 (11). N'étant pas inclus dans la méta-analyse de janvier 2023 (6), nous avons donc décidé de les introduire à notre recherche.

Au total, 7 articles ont été inclus dans notre recherche.

Le diagramme de flux suivant résume le processus de sélection :



## 2. Articles inclus et principaux résultats

Nous avons synthétisé l'ensemble des articles dans un tableau en les classant par leur objectif principal. Il résume pour chaque étude, l'objectif principal et secondaire, la méthodologie, les résultats, la qualité de l'étude et les conflits d'intérêts.

N°	Titre / Auteur / Année	Pays	Méthodologie	Objectifs / Résultat	Evaluation Echelle STROBE	Financement / Conflit d'intérêt
1	<p align="center"><b>Effects of SARS-CoV-2 Vaccination on Menstrual Cycle An Italian Survey-Based Study.</b> Roberta Granese, Giosuè Giordano Incognito, Ferdinando Antonio Gulino et al. 2023 (12)</p>	Italie	<p>Etude Observationnelle, Cohorte Rétrospective</p> <p>471 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 2 mois</p> <p><u>exclusions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement hormonal</li> <li>- cycle irrégulier avant vaccination</li> </ul>	<p><u>Objectif</u> : Evaluation de la corrélation entre les troubles menstruels et la vaccination covid à ARNm chez les femmes italiennes pubères.</p> <p><u>Sous analyse</u> : comparaison des troubles menstruels en période pré pandémie vs pré vaccination.</p> <p><u>Résultat</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il est retrouvé une différence significative entre la période pré-vaccination et après les deux doses sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'<b>apparition d'une irrégularité</b> (5,4% vs 19,8%, p&lt;0,001)</li> <li>- la <b>durée des saignements</b>, vers un raccourcissement du cycle (1,5% vs 6,1%, p&lt;0,001), vers un allongement du cycle (0,5% vs 3,9%, p&lt;0,001)</li> <li>- la <b>quantité des saignements</b>, vers une diminution du flux (3,6% vs 11,9%, p&lt;0,001) et vers une augmentation du flux (3,3% vs 14,2%, p&lt;0,01)</li> </ul> </li> <li>. Aucune différence significative n'a été détectée entre les phases post-première dose et post-deuxième dose.</li> <li>. 74,2% ont normalisé leur cycle à 6 mois.</li> <li>. 73,9% (1ère dose) et 75,8% (2nd dose) des patientes qui ont présenté des irrégularités du cycle ont été vaccinées pendant la phase folliculaire.</li> </ul> <p><u>Sous analyse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il n'est pas retrouvé de différence significative au niveau du rythme du cycle, de la durée et de la quantité des saignements entre la période pré pandémie et pré vaccination (p=0,108, p=0,119 et p=0,096 respectivement)</li> </ul>	<p><u>forces</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grand échantillon</li> <li>- multicentrique</li> </ul> <p><u>limites</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétrospective</li> <li>- validité externe : 65% niveau universitaire</li> </ul> <p><b>STROBE: 19/34</b></p>	<p align="center">aucun financement externe / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>
2	<p align="center"><b>Prolongation of the Menstrual Cycle After Receipt of the Primary Series and Booster Doses of mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination.</b> Satoshi Hosoya, Aurelie Piedvache, Akari Nakamura et al. 2024 (13)</p>	Japon	<p>Etude Observationnelle Cohorte Rétrospective</p> <p>22509 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 1 mois</p> <p><u>exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement hormonal</li> <li>- ATCD cancer</li> <li>- &lt;18ans</li> </ul>	<p><u>Objectif</u> : Evaluation des changements de la durée du cycle menstruel suite à la 1er dose du vaccin covid ARNm, au rappel de dose et à la période pré-vaccinale.</p> <p><u>Sous analyse</u> : analyse stratifiée sur certaines variables (contraception urgence, ATCD gynécologiques, infection covid, tabac, IMC, parité, périménopause et ménopause, dysthyroïdie, phase du cycle)</p>	<p><u>limites</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétrospective</li> <li>- existence d'autres facteurs non évalués</li> </ul> <p><b>STROBE: 25/34</b></p>	<p>Japan Agency for Medical Research and Development, l'un des auteurs a déclaré avoir reçu des financements de Moderna Inc dans un autre projet / aucun conflit</p>

				<p><b>Résultats:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. En générale, suite à la <i>1er dose</i>, il est retrouvé un <b>allongement du cycle de 1,12 jours</b> (95% IC, 0,95-1,29) / OR 1,79 [1,59; 2,02], résolutif sur les cycles suivants</li> <li>. Suite à la <i>3ème dose</i>, il est retrouvé un <b>allongement du cycle de 1,20 jours</b> (95% IC, 1,00-1,40) en comparaison au cycle pré-vaccinal / OR 2,85 [2,35; 3,47], <b>persistant sur le 2ème, 3ème et 4ème cycle post-vaccinaux</b> (0,27 jour [IC à 95 %, 0,10-0,44], 0,27 jour [IC à 95 %, 0,10-0,45] et 0,41 jour [IC à 95 %, 0,22-0,59], respectivement).</li> </ul> <p><b>Sous analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. L'analyse multivariée révèle un allongement du cycle significatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les femmes en péri-ménopause / ménopause,</li> <li>- lors d'une vaccination pendant la phase folliculaire,</li> <li>- chez les femmes ayant présenté une fièvre post vaccinale de 39-39,9°C.</li> </ul> </li> <li>. Il n'est pas retrouvé de différence significative après l'analyse multivariée sur les autres variables (contraception d'urgence, ATCD gynécologiques, infection covid, tabac, parité, IMC).</li> </ul>		d'intérêt déclaré
3	<p><b>The effect of BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine on menstrual cycle symptoms in healthy women.</b> Naama Lessans, Amihai Rottenstreich, Shira Stern et al. 2022 (10)</p>	Israël	<p>Etude Observationnelle, Transversale</p> <p>219 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 4 mois</p> <p><u>exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection covid</li> <li>- ATCD gynécologiques et hématologiques</li> </ul>	<p><b>Objectif :</b> Evaluation des irrégularités du cycle (défini par des menstruations précoces ou retardées de 7 jours) suite à la vaccination en comparaison à la période pré-vaccinale.</p> <p><b>Sous analyse :</b> analyse de tout autre changement du cycle menstruel (saignement, humeur, dysménorrhée).</p> <p><b>Résultats :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il est retrouvé des irrégularités du cycle chez 23,3% des femmes, 31,4% d'entre elles présentent une persistance de leur trouble 3 mois après la vaccination.</li> </ul> <p><b>Sous analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 37% des femmes ont déclaré des changements menstruels.</li> <li>. La prévalence d'irrégularité du cycle est plus importante chez les multipares (p=0,049) ou en présence de comorbidités (p=0,003).</li> </ul>	<p><b>limites :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude rétrospective</li> </ul> <p><b>STROBE : 19/34</b></p>	<p>financement non communiqué / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>

4	<p style="text-align: center;"><b>Menstrual disturbances in 12 to 15 year old girls after one dose of covid 19 Comurnaty vaccine : population based cohort study in Norway.</b></p> <p style="text-align: center;">Ida Henriette Caspersen, Lene K Juvet, Berit Feiring, Ida Laake et al. 2023 (14)</p>	Norvège	<p>Etude Observationnelle, Cohorte Rétrospective</p> <p>7565 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 1 mois</p> <p><u>exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;1 dose vaccin</li> <li>- vacciné avant 08/2021</li> <li>- questionnaire non complet ou “je ne sais pas”</li> </ul>	<p><u>Objectif</u> : Evaluation des troubles menstruels chez les jeunes pubères âgées de 12 à 15 ans en comparant la phase pré vaccinale et post-vaccinale et en comparant les jeunes filles vaccinées et celles qui ne le sont pas.</p> <p><u>Sous analyse</u> : Évaluation des troubles menstruels chez les jeunes filles non vaccinées, ayant eu une infection covid.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il est retrouvé une augmentation des troubles menstruels entre la période pré-vaccinale et post vaccinal :</li> <li>- <b>tous troubles</b> confondus (22,6% vs 25,1%)</li> <li>- augmentation <b>intensité</b> saignement (4,7% vs 7,3%)</li> <li>- augmentation <b>durée</b> des saignements ( 3,9% vs 5,4%)</li> </ul> <p>. Le pourcentage de filles présentant une augmentation de l'intensité et de la durée des menstruations est plus important chez les filles vaccinées que chez les non vaccinées.</p> <p><u>Sous analyse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il est retrouvé plus de troubles menstruels chez les filles non vaccinées ayant signalé une infection covid que celles n'ayant pas eu l'infection.</li> <li>. Chez les patientes vaccinées, le risque (RR) est :</li> <li>- 1,6 fois plus élevé de présenter une <b>augmentation d'intensité des saignements</b> après la vaccination,</li> <li>- 1,39 fois plus élevé de présenter un <b>prolongement des menstruations,</b></li> <li>- 1,19 fois plus élevé de présenter un <b>raccourcissement du cycle menstruel,</b></li> <li>- 1,15 fois plus élevé de présenter un <b>prolongement du cycle menstruel,</b></li> <li>- 1,14 fois plus élevé de présenter des <b>douleurs pelviennes importantes.</b></li> </ul> <p>Les résultats sont similaires après avoir exclu les patientes ayant un atcd d'infection covid.</p>	<p><u>forces</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- large échantillon</li> <li>- données généralisables à la population norvégienne</li> <li>- analyse multivariée</li> </ul> <p><u>limites</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- critères d'inclusion absents</li> <li>- données relevées par les mères</li> <li>- exclusions des “je ne sais pas”</li> </ul> <p><b><u>STROBE : 23/34</u></b></p>	<p>The Norwegian Research Council's Centres of Excellence Funding Scheme, the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>
---	---	---------	--	---	--	---

5	<p><b>The effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine on the symptoms of women with endometriosis.</b> Adi Gilan, Sarit Laster-Haim, Amihai Rottenstreich et al. 2022 (11)</p>	Israël	<p>Etude Observationnelle Transversale</p> <p>3 dates (avant vaccin, entre 2 doses,, à 3-6 mois) via questionnaire</p> <p>174 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 5 mois</p> <p><u>exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection covid</li> <li>- autres ATCD gynécologiques ou immunologiques</li> </ul>	<p><u>Objectif</u>: Evaluation des troubles menstruels (quantité et flux des saignements, saignements intermenstruels, dysménorrhée) chez des femmes atteintes d'endométriose comparées à des témoins non atteintes.</p> <p><u>Objectif secondaire</u> : Évaluation des modifications de tous les autres symptômes liés à l'endométriose, en période pré-vaccinale comparée à celle post-vaccinale.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <p><u>Objectif principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il est retrouvé une différence significative chez les femmes atteintes d'endométriose pour les critères principaux à 3-6 mois: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>modification schéma saignement</b> 39,5 vs 22,7% témoin (p=0,02)</li> <li>- <b>dysménorrhée</b> 38,6% vs 14,9% (p&lt;0,01)</li> </ul> </li> <li>. Il n'est pas retrouvé de différence significative concernant la survenue de saignements intermenstruels : 37,2% vs 27,3% (p=0,16)</li> </ul> <p><u>Objectif secondaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Les femmes atteintes d'endométriose ont 5,5 fois plus de risque de présenter une aggravation, tous symptômes confondus (p&lt;0,01).</li> <li>. Le modèle de régression logistique avec les covariables suivantes (IMC, âge, antécédents médicaux, traitement hormonal, parité) retrouve : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>OR 5,5 tous symptômes confondus</b></li> <li>- <b>OR 4,3 dysménorrhée</b></li> <li>- OR 12,4 dysurie</li> <li>- OR 5,2 symptômes gastro-intestinaux</li> <li>- OR 4,9 douleurs abdominales entre cycles</li> <li>- OR 8 douleurs pelviennes</li> <li>- OR 7,4 douleurs dorsales</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>forces</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endométriose avérée</li> <li>- limite clairement énoncée</li> </ul> <p><u>limites</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétrospectif</li> <li>- effet centre, monocentrique</li> <li>- échantillon taille moyenne</li> </ul> <p><b>STROBE : 24/34</b></p>	<p>aucun financement externe / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>
6	<p><b>Evaluation of menstrual symptoms after coronavirus disease 2019 vaccination in women with endometriosis.</b> Martínez-Zamora, Georgina Feixas et al. 2023 (15)</p>	Espagne	<p>Etude Observationnelle, Cohorte Rétrospective</p> <p>848 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> : 7 mois</p> <p><u>exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;18 ans</li> <li>- traitement par GnRH</li> <li>- ATCD cancer, ATCD gynécologiques</li> </ul>	<p><u>Objectif</u> : Évaluation des modifications de symptômes menstruels après la vaccination covid à ARNm chez les femmes atteintes d'endométriose en comparaison à des femmes non atteintes.</p> <p><u>Objectif secondaire</u>: Evaluation de l'effet du traitement hormonal sur les troubles menstruels suite à la vaccination covid à ARNm.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Il n'est <b>pas retrouvé d'aggravation significative des symptômes menstruels tous confondus</b> (douleur, flux, saignement fréquence et régularité, céphalée, sensibilité mammaire, fatigue) chez les femmes atteintes d'endométriose, comparé aux femmes non atteintes.</li> </ul>	<p><u>forces</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- large échantillon p</li> </ul> <p><u>limites</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétrospectif</li> <li>- monocentrique</li> <li>- pas de question sur les cycles avant vaccination dans questionnaire</li> <li>- données non publiées de l'analyse sous groupe mais citées</li> </ul>	<p>aucun financement externe / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>

				<p>. Il est retrouvé <b>une aggravation significative de la douleur</b> (p=0,021), <b>de la fatigue</b> (p=0,002), et <b>des irrégularités du cycle</b> (p=0,033) lors du <b>1er cycle</b> menstruel post-vaccinal, et une <b>aggravation de la douleur</b> (p=0,007), <b>des céphalées</b> (p=0,036) et <b>fatigue</b> (p=0,008) lors du <b>2ème cycle</b> post-vaccinal, chez les femmes atteintes d'endométriose.</p> <p><u>Objectif secondaire :</u></p> <p>. De manière significative, les femmes sous traitement hormonal présentent <b>moins de symptômes menstruels tous confondus</b> que les femmes sans traitement. Les résultats sont similaires chez les femmes atteintes d'endométriose : <b>1er cycle (46,7%/53,3%, p=0,02)</b> et <b>2nd cycle (24,5%/31,3% p=0,03)</b></p> <p>. L'analyse multivariée retrouve :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les femmes sous traitement hormonal <ul style="list-style-type: none"> <li>- une diminution du risque d'avoir des troubles menstruels avec un OR à 0,84 (1er cycle) et 0,71 (2eme cycle) et une diminution de la fréquence des saignements avec un OR à 0,64 (1er cycle) et 0,58 (2ème cycle).</li> </ul> </li> <li>- chez les femmes atteintes d'endométriose : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation du risque d'avoir des douleurs avec un OR à 2,45 (1er cycle) et OR à 1,73 (2ème cycle)</li> <li>- une augmentation de la fatigue avec un OR à 1,98 (1er cycle) et 1,67 (2eme cycle).</li> </ul> </li> </ul>	<b><u>STROBE : 22/34</u></b>	
7	<p><b>Effect of COVID-19 Vaccine in Women with Adenomyosis and Endometriosis.</b></p> <p>Anjeza Xholli, Maria Giulia Schiaffino, Ilaria Vacca et al. 2023 (16)</p>	Italie	<p>Etude Observationnelle, Cohorte Rétrospective</p> <p>235 inclusions</p> <p><u>recrutement</u> 14 mois</p> <p><u>exclusion :</u> non précisée</p>	<p><u>Objectif :</u> Evaluation des troubles menstruels suite à la vaccination covid ARNm chez les femmes atteintes d'endométriose/adénomyose. Comparaison de femmes vaccinées à des femmes non vaccinées.</p> <p><u>Résultats :</u> . Dans la population vaccinée atteinte d'endométriose, 16,8% (témoins 3,1%) ont présenté des troubles du cycle (saignements utérin intermenstruels ou menstruels ou une majoration des douleurs) avec une surreprésentation significative des femmes atteintes d'adénomyose . Après une analyse de régression multiple, les femmes atteintes d'adénomyose étaient plus symptomatiques avec un HR à 4,93.</p>	<p><u>limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- données annoncées sans tableau</li> <li>- pas de critère d'exclusion précisé</li> <li>- monocentrique</li> <li>- effet centre</li> <li>- validité externe faible : population caucasienne uniquement</li> </ul> <p><b><u>STROBE :15/34</u></b></p>	<p>aucun financement externe / aucun conflit d'intérêt déclaré</p>

L'annexe 2 présente l'évaluation de la qualité de chaque étude en utilisant l'échelle standardisée STROBE (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

### 3. Analyse des résultats :

Nous avons regroupé l'ensemble des articles en trois thèmes différents, selon la population étudiée. Le premier thème concerne l'analyse des troubles menstruels chez les femmes pubères en général, regroupant 3 articles (2 études de cohorte et 1 étude transversale). Le deuxième thème concerne le même objectif chez les jeunes femmes pubères âgées de 12 à 15 ans; nous avons retrouvé 1 étude de cohorte. Le troisième thème évoque les troubles menstruels en lien avec la vaccination ARNm, chez les femmes atteintes d'endométriose/adénomyose, regroupant 3 articles (2 études de cohorte et 1 étude transversale).

#### a) Chez les femmes pubères :

Les 3 articles évoquaient un objectif commun, celui de l'évaluation des troubles menstruels en lien avec la vaccination ARNm chez les femmes pubères.

Granese et al. (12) ont évalué la corrélation des troubles du cycle et la vaccination ARNm suite à deux doses de vaccin ARNm à l'aide d'un questionnaire diffusé via une plateforme de réseaux sociaux à l'ensemble de l'Italie. Pour chacune de ces 471 femmes, est comparé le cycle pré-vaccinal à celui après les 2 doses de vaccin ARNm. De manière significative, il est retrouvé une augmentation de troubles menstruels (5,4% vs 19,8%,  $p < 0,001$ ), un raccourcissement du cycle à 1-3 jours (1,5% vs 6,1%,  $p < 0,001$ ), un allongement du cycle  $> 7$  jours (0,5% vs 3,9%,  $p < 0,001$ ), une diminution du flux menstruel (3,6% vs 11,9%,  $p < 0,001$ ) et une augmentation du flux (3,3% vs 14,2%,  $p < 0,01$ ) en période post-vaccinale (2 doses). Il a été comparé la survenue de ses troubles suite à la 1ère dose et ceux suite à la deuxième dose du vaccin. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre ces deux

périodes. 74,2 % des femmes présentant des rythmes post-vaccinaux irréguliers ont signalé un retour à la normale dans les six mois suivant la vaccination.

Concernant les patientes symptomatiques, la phase menstruelle dans laquelle elles se trouvaient lors de l'administration des doses de vaccin a été examinée : 73,9% d'entre elles étaient en phase folliculaire lors de la 1<sup>er</sup> dose et 75,8% lors de la 2<sup>ème</sup> dose.

Une analyse a été effectuée afin de comparer les troubles menstruels entre la période pré-pandémie et pré-vaccinale : il n'est pas retrouvé de différence significative au niveau du rythme du cycle, de la durée et de la quantité des saignements ( $p=0,108$ ,  $p=0,119$  et  $p=0,096$  respectivement).

Hosoya et al. (13) ont évalué les changements de la durée du cycle menstruel suite à la 1<sup>er</sup> dose du vaccin covid ARNm, au rappel de dose et à la période pré-vaccinale chez les femmes japonaises, via un questionnaire partagé sur une application de gestion du cycle menstruel. Sur ces 22 509 femmes, il a été retrouvé un allongement du cycle de 1,12 jours (95% IC, 0,95-1,29) suite à la 1<sup>er</sup> dose par rapport au cycle pré vaccinal, résolutif sur les cycles suivants, avec un odd ratio (OR) à 1,79 (1,59; 2,02). Suite à la 3<sup>ème</sup> dose, il est retrouvé un allongement du cycle de 1,20 jours (95% IC, 1,00-1,40) en comparaison au cycle pré-vaccinal, avec un OR à 2,85 (2,35; 3,47). Cette perturbation persiste sur le 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cycle post-vaccinaux (0,27 jour [IC à 95 %, 0,10-0,44], 0,27 jour [IC à 95 %, 0,10-0,45] et 0,41 jour [IC à 95 %, 0,22-0,59], respectivement).

L'analyse multivariée révèle un allongement du cycle significatif plus important chez les femmes péri-ménopausées ou ménopausées en comparaison aux autres tranches d'âge. Les participantes vaccinées pendant la phase folliculaire ont montré un allongement statistiquement significatif après la deuxième et la troisième dose (moyenne ajustée de la variation de la durée du cycle de 2,24 jours [IC à 95 %, 2,00-2,48] et 2,24 jours [IC à 95 %, 1,97-2,51], respectivement). Il est aussi retrouvé de manière significative des cycles prolongés plus importants chez les patientes ayant présenté une fièvre post vaccinale de 39-39,9°C (différence ajustée de la moyenne de changement de la durée du cycle de 0.67 jour IC à 95 %, [0,03-1,31]). Il n'est pas rapporté de différence significative sur les autres variables (contraception d'urgence, ATCD gynécologiques, infection covid, tabac, parité, IMC).

Au total, Granese et al. (12) et Hosoya et al. (13) retrouvent une aggravation significative des troubles menstruels suite à la vaccination ARNm en comparaison au cycle pré-vaccinal.

Lessans et al. (10) ont évalué la prévalence de présenter des irrégularités du cycle, défini par des menstruations précoces ou retardées de 7 jours ou plus par rapport à leur cycle habituel. Sur les 219 femmes incluses dans l'étude, 23,3% ont présenté une perturbation de leur cycle, 66,7 % d'entre elles ont signalé des saignements précoces et 33,3 %, un retard par rapport à la date estimée de leurs règles. 31,4% de ces femmes ont présenté une persistance de leur trouble trois mois après la vaccination. Sur les 219 femmes, 37% ont déclaré des changements menstruels (irrégularité de saignement, humeur, dysménorrhée). La prévalence d'irrégularité du cycle est plus importante chez les multipares ( $p=0,049$ ) ou en présence de comorbidités ( $p=0,003$ ).

b) Chez les jeunes femmes pubères de 12 à 15 ans :

L'étude suivante évalue les troubles menstruels chez les jeunes pubères âgées de 12 à 15 ans en comparant la phase pré vaccinale et post-vaccinale et en comparant les jeunes filles vaccinées et celles qui ne le sont pas.

Caspersen et al. (14) ont distribué des questionnaires via le téléphone aux mères des jeunes filles connues du système de santé publique, sur l'ensemble de la Norvège. Les irrégularités menstruelles étaient relativement fréquentes dans cet échantillon de filles de 12 à 15 ans, indépendamment de la vaccination et du statut infectieux. Chez les jeunes filles vaccinées, il a été rapporté une augmentation de tous troubles confondus (durée du cycle, intensité des menstruations, durée des saignements, ménorragies, dysménorrhée, douleurs pelviennes hors menstruations et autres symptômes de la région pelvienne) entre la période pré-vaccinale et post vaccinale (22,6% vs 25,1%), les auteurs n'en précisant pas la significativité. De même, il est signalé une augmentation de l'intensité des saignements (4,7% vs 7,3%) et une augmentation de la durée des saignements (3,9% vs 5,4%). Le pourcentage de filles présentant une augmentation de l'intensité et de la durée des menstruations est plus important chez les filles vaccinées que chez les non vaccinées.

Les filles non vaccinées ayant des antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 ont signalé plus de perturbations menstruelles que les filles non vaccinées n'ayant pas signalé d'infection

(22,3% vs 33%). Les filles vaccinées avaient plus de deux fois plus de risques de déclarer des saignements menstruels abondants et des saignements prolongés après la vaccination par rapport au dernier cycle des sujets non vaccinés. Une analyse secondaire a été réalisée afin d'évaluer les risques relatifs (RR) chez les personnes vaccinées. Les résultats rapportent de manière significative qu'il est 1,6 fois plus élevé de présenter une augmentation d'intensité des saignements, 1,39 fois plus élevé de présenter un prolongement des menstruations, 1,19 fois plus élevé de présenter un raccourcissement du cycle menstruel, 1,15 fois plus élevé de présenter un prolongement du cycle menstruel, 1,14 fois plus élevé de présenter des douleurs pelviennes importantes, après avoir reçu une dose de vaccin ARNm. Il n'a pas été retrouvé d'association entre la vaccination et les saignements ponctuels, les douleurs pelviennes hors menstruations ou d'autres symptômes de la région pelvienne. Les résultats sont similaires après avoir exclu les patientes ayant signalé une infection à SRAS-CoV-2.

c) Chez les femmes atteintes d'endométriose/adénomyose :

Les 3 articles ont comme objectif commun l'étude des troubles du cycle chez des femmes atteintes d'endométriose.

Adi Gilan et al. (11) ont fait remplir des questionnaires à 3 dates différentes de manière rétrospective (avant le vaccin à ARNm, entre les deux doses et 3 à 6 mois post vaccination) à des femmes atteintes d'endométriose confirmée par laparoscopie ou échographie par un médecin référent.

L'objectif principal était de déterminer si la vaccination ARNm à Covid 19 modifiait les ménorragies, les saignements intermenstruels et la dysménorrhée des femmes atteintes d'endométriose par rapport aux femmes non atteintes. L'objectif secondaire était de rechercher si les d'autres symptômes pouvaient être modifiés suite à la vaccination.

Les femmes vaccinées porteuse de l'endométriose ont présenté dans les 3 à 6 mois suite à la vaccination, une modification significative de leur schéma menstruel (quantité et volume du flux menstruel) 39,5% vs 22,7% chez les témoins ( $p=0,02$ ) et une majoration de la dysménorrhée 38,6% vs 14,9% ( $p<0,01$ ). Il n'est pas retrouvé de différence significative concernant les saignements intermenstruels (37,2% vs 27,3% ( $p=0,16$ )).

Les données de comparaison entre la période avant la vaccination et les entre doses de vaccin ne sont pas présentées.

Pour répondre à l'objectif secondaire, un modèle de régression logistique a été réalisé avec l'IMC, l'âge, les antécédents médicaux, la prise de traitement hormonal et la parité comme covariables. Il est retrouvé 5,5 fois plus de risque d'avoir une aggravation des symptômes (tous confondus) chez la femme atteinte d'endométriose par rapport aux femmes témoins. 4,3 fois plus de majorer les dysménorrhées, 12,4 fois plus de dysurie, 5,2 fois plus de symptômes gastro-intestinaux, 4,9 fois plus de douleurs abdominales entre les cycles, 8 fois plus de survenue de douleurs pelviennes et 7,4 fois plus de douleurs dorsales.

Martínez-Zamora et al (15) ont recherché si des femmes atteintes d'endométriose dans leur centre de gynécologie à Barcelone, avaient eu des modifications de leur cycle menstruel après la vaccination à Covid 19 en comparaison à des femmes sans endométriose. Leur objectif secondaire était d'évaluer si un traitement hormonal modifiait les cycles menstruels. Les informations ont été récupérées via un questionnaire en ligne en recrutant uniquement des patientes du service.

Leur recherche ne retrouve pas de d'aggravation significative des symptômes menstruels tous symptômes confondus (douleur, flux, fréquence et régularité des saignements, céphalée, sensibilité mammaire, fatigue) chez les femmes atteintes d'endométriose. Secondairement lors de l'analyse par symptômes, il est retrouvé après le premier cycle une aggravation significative de plusieurs symptômes comme la douleur ( $p=0,021$ ), la fatigue ( $p=0,002$ ), une irrégularité des cycles ( $p=0,033$ ). Lors du second cycle post vaccinal, les femmes présentaient une majoration significative de la douleur ( $p=0,07$ ), des céphalées ( $p=0,036$ ) et de la fatigue ( $p=0,008$ ).

L'ensemble des femmes sous traitement hormonal ont significativement moins de changement du cycle menstruel (46,7%/53,4%  $p=0,02$  premier cycle, 24,5%/31,3%  $p=0,03$  second cycle). Deux analyses en sous groupe ont été effectuées. Un premier groupe de patientes atteintes d'endométriose n'ont pas eu de changement dans leur cycle menstruel, qu'elles reçoivent ou non un traitement hormonal. Une seconde analyse a évalué la différence entre les traitements oestroprogestatifs et progestatifs. Pour ces deux analyses il est précisé dans l'étude que les résultats ne sont pas disponibles.

L'analyse multivariée réalisée retrouvait chez les toutes femmes sous traitement hormonal une diminution des troubles de 12% (OR à 0,84) au premier cycle et 42% (OR 0,58) au second cycle.

L'analyse multivariée retrouvait chez les femmes atteintes d'endométriose post vaccination 2,45 fois plus de risque d'avoir des douleur au premier cycle (OR 2,45) et 1,73 fois plus au second cycle (OR 1,73), une augmentation de la fatigue 1,98 fois plus (OR 1,98) 1er cycle et 1,67 fois plus (OR 1,67) au second cycle.

Xholli et al (16) a réalisé une évaluation des troubles menstruels post vaccination ARNm à Covid 19 chez des patientes atteintes d'endométriose ou d'adénomyose en comparaison à des femmes non vaccinées. 16,8% des femmes vaccinées atteinte d'endométriose ont présenté une perturbation de leur cycle (saignements intermenstruels ou menstruels ou une majoration des douleurs) indépendamment de l'âge, de l'IMC, de la parité et de l'hormonothérapie versus 3,1% des témoins. Ces résultats ne sont pas résumés dans un tableau et les auteurs n'en précisent pas la significativité.

Dans cette population, 82,7% des femmes symptomatiques étaient atteintes d'adénomyose contre 63,6% chez les non symptomatiques ( $p=0,047$ ). Après avoir réalisé une analyse de régression multiple, les femmes atteintes d'adénomyose étaient plus symptomatiques avec un HR à 4,93 ( $p=0,006$ ).

Une sous-analyse a été effectuée chez 9 femmes vaccinées atteintes d'endométrioses, ayant présenté des troubles du cycle. 6 d'entre elles, sous hormonothérapie, n'ont présenté aucune majoration de la taille des endométrioses. Les 3 patientes restantes, non traitées via une hormonothérapie, ont présenté une augmentation majeure de leurs lésions ovariennes (+688%, +208% et +806%).

Les critères d'exclusion de l'étude n'y étaient pas précisés.

## **IV. DISCUSSION**

### 1. Discussion des résultats

La pandémie de COVID-19 a été un thème récurrent dans les études et les articles au cours des trois dernières années. Notre revue systématique de littérature a pour but d'établir un lien entre les troubles menstruels chez la femme et la vaccination ARNm. Malgré les nombreux facteurs de confusion qui pourraient être interconnectés, l'ensemble des résultats retrouvés dans cette revue semblent identifier un lien significatif entre la survenue de perturbations menstruelles et la vaccination ARNm, notamment chez la population adolescente (14).

Néanmoins, de nombreuses variables confusionnelles compliquent la recherche sur ce sujet, notamment des changements importants dans le mode de vie, le stress, la vaccination, l'hormonothérapie et l'infection à COVID-19. Compte tenu de ces facteurs qui peuvent influencer de manière significative les résultats de la recherche, il est difficile de déterminer de manière précise si les fluctuations du cycle menstruel sont dues à l'impact de l'exposition plutôt qu'aux variables confusionnelles.

#### a. Les vaccins ARNm

L'étude de Granese et al (12) a retrouvé une augmentation de la survenue de troubles menstruels trois fois plus importante dans sa population suite à la vaccination ARNm en comparaison au cycle précédent la vaccination. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Hosoya et al (13), qui sur environ 10 000 participants, rapporte un allongement du cycle suite à la vaccination, d'autant plus important après les doses de rappel, avec une légère persistance des symptômes sur les cycles consécutifs à la dose de rappel.

Étant donné que les vaccins ARNm induisent une réponse immunitaire importante, et que les femmes peuvent généralement avoir un niveau de réponse immunitaire aux vaccins ARNm plus élevé que les hommes (17), diverses cytokines inflammatoires pourraient affecter l'ovulation et la production hormonale. L'axe HHO serait alors perturbé, ce qui entraînerait une irrégularité menstruelle (18).

Dans l'étude de Hosoya et al (13), les participantes dont la température corporelle était plus élevée suite à la vaccination présentaient une prolongation prononcée de leur cycle. Étant donné qu'une température corporelle plus élevée implique une réponse inflammatoire plus forte (19), cette observation pourrait expliquer l'impact de la réaction inflammatoire induite par la vaccination sur les troubles du cycle.

Les modifications menstruelles après la vaccination ne semblent pas rares, même avec certains vaccins sans ARNm. Des altérations ont été observées après la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) (20). D'un point de vue physiopathologique, ces perturbations pourraient probablement être attribuées à une réaction immunitaire et inflammatoire due aux adjuvants contenus dans les vaccins (20).

Cependant, selon certains auteurs (21, 22, 23) les vaccins ARNm semblent provoquer des changements dans le cycle menstruel plus fréquemment que d'autres types de vaccins.

Dans l'étude de Lessans et al (10), près de 40 % des femmes ont connu des changements menstruels et près d'un cinquième ont eu des saignements irréguliers après la vaccination ARNm. Une parité plus élevée et la présence de comorbidités médicales ont été associées à l'apparition de saignements irréguliers après la vaccination.

Concernant la durée de ces troubles menstruels, l'étude de Granese et al (12) rapporte que 74,2% des femmes symptomatiques étudiées ont normalisé leur cycle dans les 6 mois suite à la vaccination. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Lessans et al (10) chez 68,6% des femmes symptomatiques 3 mois après la vaccination. Cependant, l'étude de Hosoya et al (13) rapporte un allongement du cycle significatif suite aux 3 doses de vaccin ARNm, persistant sur les 4 cycles suivants la vaccination.

#### b. La phase folliculaire

L'analyse multivariée dans l'étude de Hosoya et al (13) révèle un allongement du cycle significatif lors d'une vaccination pendant la phase folliculaire. Dans des études antérieures, la vaccination pendant la phase folliculaire a entraîné une prolongation des règles plus longue que pendant la phase lutéale, ce qui est similaire à nos résultats (24, 25). Ces

résultats pourrait s'expliquer par le fait que la progestérone est une hormone anti-inflammatoire, dont les niveaux chutent avant les règles, entraînant ainsi un afflux de cellules inflammatoires dans l'environnement endométrial et conduisant à la perte de l'endomètre fonctionnel pendant les menstruations (26). Ainsi la réaction inflammatoire suite à la vaccination pourrait entretenir cette inflammation et avoir un impact sur l'axe HHO entraînant soit une prolongation du recrutement folliculaire et par conséquent un allongement de la durée du cycle menstruel, soit une suppression de la croissance de la muqueuse endométriale (26).

### c. L'infection à Covid 19

L'infection au COVID reste un facteur confusionnel majeur dans le cadre de ces recherches. Certaines études indiquent également que l'infection par le SARS-CoV-2 peut entraîner des modifications du cycle menstruel (27, 28).

Sur le plan physiopathologique, le virus cible principalement les cellules exprimant les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui sont abondamment présents dans l'épithélium respiratoire humain. En utilisant sa protéine spike, le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs ACE2, lui permettant d'être internalisé dans la cellule hôte. Une fois à l'intérieur, l'ARN viral est libéré, utilisant la machinerie de la cellule hôte pour répliquer et transcrire son ARN, synthétisant ainsi des protéines virales et assemblant de nouveaux virions. Au fur et à mesure que l'infection progresse, la réponse immunitaire de l'hôte est déclenchée, visant à éradiquer le virus et, dans certains cas, peut devenir dysrégulée, donnant lieu à une tempête de cytokines. Cette réponse immunitaire accrue peut causer des dommages considérables aux tissus de l'hôte, entraînant des symptômes graves (29).

Il a été rapporté que le tissu endométrial est riche en cellules exprimant les récepteurs de l'ACE2 (18, 30). En outre, la propagation de la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2 dans les tissus des femmes, libérée par l'infection même pourrait interférer avec l'homéostasie endocrinienne du cycle menstruel (27, 28, 31).

Dans l'étude de Caspersen et al (14), il a été observé une fréquence plus élevée de troubles menstruels chez les filles non vaccinées ayant déjà été infectées par le SARS-CoV 2 que chez les filles non infectées du groupe non vacciné. Cependant, cela ne répondait pas à l'objectif principal de l'étude, donc il n'est pas possible de conclure de manière précise sur ces résultats. Néanmoins, l'analyse multivariée dans l'étude de Hosoya et al (13) ne retrouve pas

de différence entre les femmes ayant signalé une infection COVID par rapport aux femmes non infectées.

#### d. L'influence du stress et de l'anxiété

Il est aussi important de prendre en compte le facteur de stress psychologique qui peut jouer un rôle important dans les irrégularités menstruelles dans cette pandémie. Il est reconnu que le stress active l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale. Les glucocorticoïdes liés au stress peuvent inhiber la libération de GnRH, de LH et d'oestradiol et ainsi compromettre la fonction de reproduction et être responsable de troubles de cycle (32, 33, 34). Dans l'étude de Granese et al (12) , les troubles menstruels entre la phase pré-pandémie et la phase pré-vaccinale ont été comparés afin d'évaluer le facteur stress psychologique. Aucune différence significative n'a été retrouvée, excluant l'effet direct de la pandémie. L'équipe de Nguyen et al (35) a retrouvé des résultats similaires dans leur étude, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la pandémie COVID sur les changements au niveau de la population en matière d'ovulation et de menstruation chez les femmes.

#### e. L'endométriose

Concernant la population atteinte d'endométriose, l'étude de Adi Gilan et al. (11) retrouve une augmentation des saignements, de la dysménorrhée et 5,5 fois plus de risque de présenter des symptômes d'endométriose (tous confondus) en comparaison à des témoins non atteints. L'étude de Anjeza Xholli (16), montre une augmentation des saignements et des douleurs mais cette dernière obtient un score STROBE de plus faible puissance à 15/34, en dessous des autres études incluses. Plusieurs données ne sont pas présentées objectivement et sont simplement évoquées. Nous avons décidé que cette recherche n'avait pas assez de puissance pour être utilisée comme un argument convaincant en faveur des troubles du cycle menstruel en lien avec l'endométriose.

L'étude de Martínez-Zamora et al. (15) ne retrouve pas d'aggravation des troubles en lien avec l'endométriose tous symptômes confondus en comparaison à des témoins non atteints.

Nous n'avons pas de tendance qui se dégage chez la population atteinte d'endométriose et vaccinée par une technologie ARNm. Cette population a été peu étudiée,

d'autres études ne font pas de différence en fonction du type de vaccin. L'endométriose est souvent étudiée en critère secondaire dans des analyses en sous groupe et les résultats sont contradictoires entre les études (36, 37). Cette pathologie inflammatoire interagit déjà avec les cytokines en dehors de toute intervention médicamenteuse. L'ajout d'un mécanisme inflammatoire comme la vaccination complexifie la compréhension des interactions.

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse vient d'être publiée en novembre 2024. Elle ne faisait également aucune différence entre le type de vaccin utilisé. Elle ne retrouvait pas d'aggravation des symptômes globaux, pas de modification de la quantité, ni du volume du flux, ni des saignements intermenstruels, ni de la douleur chronique mais elle retrouvait une aggravation de la dysménorrhée chez les femmes atteintes d'endométriose (38). Nous avons besoin d'études supplémentaires pour étudier cette population spécifiquement.

#### f. L'hormonothérapie

Parmi les études de notre revue systématique de la littérature, une seule aborde un lien avec la prise d'une hormonothérapie contraceptive. L'étude de Martinez Zamora et al. (15) montre que les patientes atteintes d'endométriose ayant une contraception hormonale ont moins de troubles du cycle en comparaison aux femmes sans endométriose. Elle démontre également que toutes les femmes de l'étude qui prennent une contraception ont moins de troubles menstruels et moins d'impact sur la régularité des saignements au cours du premier et second cycle post vaccination.

Plusieurs études rétrospectives sans distinction du type de vaccin rapportent également des troubles du cycle menstruel diminués chez les femmes prenant une contraception hormonale (36, 37, 39, 40), avec jusqu'à 50% de diminution des troubles (36). Seulement 2 études détaillent les sous-groupes de contraception hormonale. La combinaison oestrogène et progestérone serait plus protectrice (36, 39). La progestérone seule ne permettrait pas une protection suffisante contre les troubles du cycle (36). Ces données restent fragiles avec des populations parfois de 16 patientes (36). La physiologie confirme un rôle de régulation de l'inflammation du système immunitaire de ces deux hormones dont l'action dans cette maladie reste à argumenter (41).

L'ensemble de ces recherches suggèrent que l'utilisation d'un traitement hormonal contraceptif serait protecteur post vaccination à Covid 19. Néanmoins ce sont des études avec de nombreux facteurs de confusion, l'hormonothérapie n'est pas étudiée en objectif principal, et seulement deux études différencient les familles de contraceptifs (36, 39).

#### g. La population adolescente

L'étude de Caspersen et al (14) a constaté un risque accru de troubles menstruels au cours du premier cycle suivant l'administration d'une dose du vaccin COVID-19 dans leur population de femmes âgées de 12 à 15 ans. Le risque de saignements plus abondants ou plus longs étaient significativement plus élevés après la vaccination. Bien que le vaccin COVID-19 ait été mis à la disposition des enfants, tous les pays n'ont pas recommandé l'administration d'une deuxième dose ou ont retardé la recommandation pour des raisons de sécurité. Comprendre le risque d'effets indésirables associés au vaccin aidera les parents à prendre une décision éclairée sur la nécessité de vacciner leur enfant, ou sur le nombre de doses à administrer. La sécurité doit être mise en balance avec le risque de maladie due au virus et peut changer en fonction de la variante virale circulante.

## 2. Forces et limites de la revue

Notre étude est à notre connaissance la première revue systématique de littérature portant uniquement sur les vaccins ARNm à Covid 19. La majorité des études publiées depuis la pandémie à Covid 19 ne différencient pas les différents types de vaccins (ARNm, virus vivant inactivés...). Il est même souvent difficile de trouver les informations dans les résumés des caractéristiques des populations étudiées ou même parfois l'information n'est pas disponible. C'est un biais important selon nous car chaque sous-types de vaccins pourrait avoir des caractéristiques et des effets indésirables propres.

La population étudiée dans nos articles est âgée de 25 à 38 ans en moyenne, 4 études sont européennes, 2 israéliennes et 1 japonaise. Le niveau socio-économique est détaillé dans 3 études seulement (10, 12, 13). Une surreprésentation des patientes ayant fait des études universitaires et supérieures est présente dans l'étude de Granese et al (12) avec environ 65%. L'étude de Satoshi Hosoya (13) retrouve 40% de diplômés universitaires. Dans l'étude

norvégienne, autour de 28% ont fait des études supérieures. Ces données sont proches de celles retrouvées en France avec environ 40% des jeunes de 25 à 35 ans ont fait des études universitaires selon l'INSEE en 2022 (42). Notre recherche est extrapolable aux pays à revenu élevé et ne représente pas les pays à plus faible revenu entraînant un biais de représentativité.

Notre revue obtient sur l'échelle PRISMA une note de 17/27 (Annexe 3) et une note de 9/11 sur l'échelle AMSTAR (Annexe 4). Sur les 7 études incluses dans notre revue, 6 ont une note STROBE comprise entre 19 et 25, une seule est de qualité inférieure avec une note à 14/34. (Annexe 2).

Les biais principaux de notre étude sont d'avoir inclus uniquement des études de grade C (6 études rétrospectives de cohorte et 1 observationnelle transversale). Le biais de mémorisation est représenté par l'auto-déclaration des troubles menstruels, basé sur des symptômes subjectifs, rapporté le plus souvent rétrospectivement et rarement prospectivement. Les facteurs confusionnels évoqués dans les paragraphes précédents ne sont pas tous évalués dans chaque étude.

Les biais de recrutement sont présents dans les études utilisant un questionnaire accessible en ligne (10, 12) ou une application sur smartphone de suivi des menstruations (12, 13), ou lorsqu'un échantillon d'un suivi de cohorte est isolé pour étudier les enfants des mères de la cohorte (14). Ce dernier biais peut entraîner la sélection d'une population compromettant les résultats et la validité externe. Notamment lorsque les patientes sont volontaires. La population recrutée peut s'intéresser au sujet parce qu'elle est plus concernée, parce qu'elle dispose d'un niveau socio-économique supérieur lui permettant d'avoir accès plus facilement à des informations scientifiques.

### 3. Perspectives/Ouverture

Bien que les modifications du cycle menstruel signalées après la vaccination soient souvent temporaires (10, 12), le lien entre la vaccination COVID-19 et les irrégularités du cycle menstruel mérite d'être étudié dans le cadre d'autres études randomisées et prospectives. Des études utilisant des données plus précises sur l'ovulation, la fonction lutéale, les phases du cycle et les pathologies gynécologiques pourraient être envisagées. Ceci permettrait de mieux prendre en compte l'effet de la vaccination COVID-19 sur la fertilité et d'étudier davantage sur les probables facteurs protecteurs et facteurs de risques existants. Ces données

viendront s'ajouter à un ensemble croissant de preuves concernant les modifications potentielles des cycles menstruels post-vaccinaux, et permettront au praticien de mieux informer et soigner les patientes.

D'autres études concernant l'impact des troubles menstruels sur la qualité de vie des femmes pourraient constituer un sujet de recherche pertinent.

Ces résultats s'inscrivent dans une tendance mondiale à l'hésitation vaccinale. Les irrégularités menstruelles post-vaccinales peuvent être une source d'hésitation vaccinale et alimenter les campagnes anti-vaccinales. Les agents de santé jouent un rôle essentiel dans l'instauration de la confiance et de l'acceptation des vaccins au public, il est donc important de fournir une communication claire sur la sécurité et l'efficacité du vaccin à Covid 19 (43). Les autres déterminants de l'acceptation des vaccins sont les normes et les cultures locales, l'exposition aux sources médiatiques crédibles, les connaissances et la perception du risque sur le Covid 19 et l'accès aux services de soins de santé. Elle dépend donc d'une interaction complexe entre des facteurs personnels, sociaux, économiques et culturels (43). Les stratégies d'adhésion doivent s'appuyer sur une communication transparente et empathique.

## V. CONCLUSION

En conclusion, les études intégrées dans notre revue tendent vers l'existence possible d'un lien entre la vaccination ARNm et la survenue de troubles menstruels chez la femme. La population adolescente semble être sujette à ces troubles. Cependant, les études portées sur les femmes atteintes d'endométriose retrouvent des données contradictoires.

En raison de la présence de nombreux facteurs confusionnels, tels que l'infection Covid, le stress psychologique lié à la pandémie, l'impact de l'hormonothérapie,... Il est difficile d'apporter une conclusion claire et précise à la question posée.

Cependant, il reste intéressant de continuer à mener des recherches sur les effets de la vaccination ARNm en lien à la santé de la femme. Sans une collecte et une analyse solide des données menstruelles, les troubles menstruels continueront d'être occultés par la société. Évaluer l'ampleur des problèmes menstruels, leur cause et leur impact sur les femmes permettra d'identifier de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques. Ces résultats peuvent éclairer nos politiques, dans l'objectif d'atténuer les inégalités entre les sexes en matière de santé et de société, nous permettant de « reconstruire en mieux » après la COVID.



## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Vaccins contre le Covid-19 disponibles en - ANSM ; 22 sep 2022 . Disponible : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>
2. ANSM [En ligne]. Actualité - Troubles menstruels après la vaccination contre le Covid-19 : état des connaissances et conseils aux femmes concernées - ANSM ; 21 juil 2022. Disponible : <https://ansm.sante.fr/actualites/troubles-menstruels-apres-la-vaccination-contre-le-covid-19-etat-des-connaissances-et-conseils-aux-femmes-concernees>
3. EMA. European Medicines Agency (EMA) [En ligne]. Comirnaty | European Medicines Agency (EMA) ; 28 nov 2024 Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
4. Mansour FR, Keyvanfar A, Najafiarab H, Firouzabadi SR, Sefidgar S, Chayijan SH, Tarom M, Fadaei M, Farzaneh F, Bardeei LK, Tehrani S. Menstrual disturbances following COVID-19 vaccination : A probable puzzle about the role of endocrine and immune pathways. *J Reprod Immunol*. Mai 2023 :103952. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103952>
5. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. Fév 2019 ;100:48-57. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031>
6. Al Kadri HM, Al Sudairy AA, Alangari AS, Al Khateeb BF, El-Metwally AA. COVID-19 Vaccination and Menstrual Disorders Among Women : Findings from a meta-Analysis Study. *J Infect Public Health*. Mars 2023. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.019>
7. Statista [En ligne]. Nombre total de vaccinations contre la Covid-19 par vaccin en France 2023 | Statista ; avril 2023 . Disponible : <https://fr.statista.com/statistiques/1218789/vaccination-totale-covid-19-vaccin-france/>.
8. Bibliothèque ULaval [En ligne]. Revue systématique. Bibliothèque ULaval. Disponible : <https://www.bibl.ulaval.ca/services/soutien-a-ledition-savante-et-a-la-recherche/syntheses-de-la-connaissance/realiser-une-revue-systematique>
9. Dupouy J., Kinouani S. Revue systématique de la littérature : chic et pratique ! *E-Respect*. mars 2013;19-26.
10. Lessans N, Rottenstreich A, Stern S, Gilan A, Saar TD, Porat S, Dior UP. The effect of BNT162b2 SARS-CoV -2 mRNA vaccine on menstrual cycle symptoms in healthy women. *Int J Gynecol Amp Obstet* . 20 juil 2022 . Disponible : <https://doi.org/10.1002/ijgo.14356>

11. Gilan A, Laster-Haim S, Rottenstreich A, Porat S, Lessans N, Saar TD, Dior UP. The effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine on the symptoms of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 13 sep 2022 . Disponible : <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06765-0>
12. Granese R, Incognito GG, Gulino FA, Casiraro G, Porcaro P, Alibrandi A, Martinelli C, Ercoli A. Effects of SARS-CoV-2 Vaccination on Menstrual Cycle : An Italian Survey-Based Study. *J Clin Med*. 15 déc 2023 ;12(24):7699. Disponible : <https://doi.org/10.3390/jcm12247699>
13. Hosoya S, Piedvache A, Nakamura A, Nasu R, Hine M, Itoi S, Yokomizo R, Umezawa A, Hiraike O, Koga K, Osuga Y, Narumi S, Morisaki N. Prolongation of the Menstrual Cycle After Receipt of the Primary Series and Booster Doses of mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Amp Gynecol* . 7 déc 2023 . Disponible : <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005476>
14. Henriette Caspersen I, Juvet LK, Feiring B, Laake I, Hayman Robertson A, Mjaaland S, Magnus P, Trogstad L. Menstrual disturbances in 12- to 15-year-old girls after one dose of COVID-19 Comirnaty vaccine : population-based cohort study in Norway. *Vaccine*. Déc 2022 . Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.068>
15. Martínez-Zamora MÁ, Feixas G, Gracia M, Rius M, Quintas L, de Guirior C, Carmona F. Evaluation of menstrual symptoms after Coronavirus disease 2019 vaccination in women with endometriosis. *Womens Health* . Jan 2023 ;19:174550572311767. Disponible : <https://doi.org/10.1177/17455057231176751>
16. Xholli A, Schiaffino MG, Vacca I, Molinari F, Cavalli E, Scovazzi U, Oppedisano F, Jakimovska M, Londero AP, Cagnacci A. Effect of COVID-19 Vaccine in Women with Adenomyosis and Endometriosis. *Clin Exp Obstet Amp Gynecol* . 13 déc 2023 ;50(12):265. Disponible : <https://doi.org/10.31083/j.ceog5012265>
17. Izumo T, Kuse N, Awano N, Tone M, Sakamoto K, Takada K, Muto Y, Fujimoto K, Saiki A, Ito Y, Matsumoto H, Inomata M. Side effects and antibody titer transition of the BNT162b2 messenger ribonucleic acid coronavirus disease 2019 vaccine in Japan. *Respir Investig*. Sep 2021 ;59(5):635-42. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.06.003>
18. Kong, S.; Yan, Z.; Yuan, P.; Liu, X.; Chen, Y.; Yang, M. Comprehensive evaluation of ACE2 expression in female ovary by single-cell RNA-seq analysis. *BioRxiv* 2021, preprint. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.23.432460v1.full.pdf>
19. Tani N, Chong Y, Kurata Y, Gondo K, Oishi R, Goto T, Minami J, Onozawa K, Nagano S, Shimono N, Ikematsu H, Kuwano H. Relation of fever intensity and antipyretic use with specific antibody response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. *Vaccine*. Mars 2022 ;40(13):2062-7. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.025>

20. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure : Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 31 juil 2013 ;70(4):309-16. Disponible : <https://doi.org/10.1111/aji.12151>
21. Alghamdi AN, Alotaibi MI, Alqahtani AS, Al About D, Abdel-Moneim AS. BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 Post-vaccination Side-Effects Among Saudi Vaccines. *Front Med.* 8 oct 2021. Disponible <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.760047>
22. Ali MD, Almadan LZ, Alghamdi RA, Alghamdi AS, Almarhoon SA, Hassan YA, Ahmad A, Ghosn SA, Banu N, Eltrafi Z. Evaluation of Prevalence of Side-Effects Associated with Booster Dose of mRNA-Based COVID-19 Vaccine Among Healthcare Workers in Eastern Province, Saudi Arabia : A Descriptive Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist.* Août 2022, Volume 15:4335-46. Disponible : <https://doi.org/10.2147/idr.s374265>
23. Araminda Gn, Ramatillah DL. Evaluation comparison between astrazeneca and moderna vaccine's side effects and efficacy among indonesia society based on sociodemography. *Int J Appl Pharm.* 1 avril 2022. Disponible : <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s2.44747>
24. Gibson EA, Li H, Fruh V, Asokan G, Gabra M, Gallagher NJ, Marie Z Jukic A, Onnela JP, Williams MA, Hauser R, Coull B, Mahalingaiah S. Covid 19 vaccination status and menstrual cycle length in the apple women's health study. *Fertil Steril.* Oct 2022. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.130>
25. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, Pearson JT, Darney BG. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Amp Gynecol.* 5 jan 2022 ; Publish Ahead of Print. Disponible : <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004695>
26. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology : implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update.* 7 août 2015. Disponible : <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>
27. Owens LA, Phelan N, Behan LA. The Impact of the Covid-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *J Endocr Soc.* 1 mai 2021. Disponible : <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1496>
28. Sharp GC, Fraser A, Sawyer G, Kountourides G, Easey KE, Ford G, Olszewska Z, Howe LD, Lawlor DA, Alvergne A, Maybin JA. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle : research gaps and opportunities. *Int J Epidemiology.* 2 déc 2021. Disponible : <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>
29. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, Sagnelli C, Bianchi M, Bernardini S, Ciccozzi M. COVID-19 Outbreak : An Overview. *Chemotherapy.* 2019 ;64(5-6):215-23. Disponible : <https://doi.org/10.1159/000507423>

30. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biol Reprod* . 18 nov 2020. Disponible : <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa211>
31. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, Lee S, Wang C, Li H, Cheng L, Ai J. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. Sep 2020 . Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
32. Vigil P, Meléndez J, Soto H, Petkovic G, Bernal YA, Molina S. Chronic Stress and Ovulatory Dysfunction : Implications in Times of COVID-19. *Front Glob Women's Health*. 23 mai 2022. Disponible : <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.866104>
33. Kala M, Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *Gen Comp Endocrinol* . Jan 2016 Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.09.010>
34. Nagma S. To Evaluate the Effect of Perceived Stress on Menstrual Function. *J CLIN DIAGN RES*. 2015. Disponible : <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/6906.5611>
35. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, Pearson JT, Benhar Noccioli E, Reissner HR, Kraker von Schwarzenfeld A, Acuna J. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLOS ONE* . 20 oct 2021. Disponible : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258314>
36. Alvergne A, Woon EV, Male V. Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Front Reprod Health*. 25 juil 2022. Disponible : <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>
37. Lee KM, Junkins EJ, Luo C, Fatima UA, Cox ML, Clancy KB. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv*. 15 juil 2022. Disponible : <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201>
38. Riemma G, Etrusco A, Laganà AS, Torella M, Vastarella MG, Della Corte L, D'Amato A, La Verde M, De Franciscis P, Cobellis L. Susceptibility to Infection and Impact of COVID-19 Vaccines on Symptoms of Women with Endometriosis : A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Evidence. *Reprod Sci*. 27 sep 2024. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01707-4>
39. Alvergne A, Kountourides G, Argentieri MA, Agyen L, Rogers N, Knight D, Sharp GC, Maybin JA, Olszewska Z. A retrospective case-control study on menstrual cycle changes following COVID-19 vaccination and disease. *iScience* . Mars 2023. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106401>
40. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, Capdevila Pujol J, Macfarlane H, Kenny LC, Buchan I, Wolf J, Rymer J, Ourselin S,

Steves CJ, Spector TD, Newson LR, Bell JT. Estrogen and COVID-19 symptoms : Associations in women from the COVID Symptom Study. PLOS ONE. 10 sep 2021. Disponible : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>

41. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 30 juil 2020. Disponible : <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127>
42. OCDE. le niveau d'études de la population et des jeunes - état de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation en France n°17 [En ligne] ; 2023. Disponible : [https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/FR/T666/le\\_niveau\\_d\\_etu\\_des\\_de\\_la\\_population\\_et\\_des\\_jeunes/#:~:text=La%20France%20est%20le%2019e,'Estonie%20\(graphique%2023.01\)](https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/FR/T666/le_niveau_d_etu_des_de_la_population_et_des_jeunes/#:~:text=La%20France%20est%20le%2019e,'Estonie%20(graphique%2023.01))
43. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, Kimball S, El-Mohandes A. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med*. 20 oct 2020 . Disponible : <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9>

**Annexe 1 : Équation de recherche**

Tentative	Equation	Résultats
1	((COVID-19 vaccine) OR (mRNA Vaccine) OR (mRNA Vaccines) OR (COVID-19 mRNA vaccines) OR (COVID-19 vaccination programs) OR (COVID-19 protein subunit vaccine) ) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (abnormal menstrual cycle length) OR (amenorrhea) OR (metrorrhagia) OR (menstrual irregularities) OR (menstrual problems) OR (menstrual cycle) OR (menstrual bleeding) OR (menses lenght) OR (menses) OR (menstruation disturbances) OR (monthlies) OR (menstrual flow) OR (menstrual discharge) OR (menarche) OR (menstrual disorders) OR (hypomenorrhea) OR (premenstrual syndrome) OR (premenstrual symptoms) OR (menstrual) OR (menstrual changes) OR (breakthrough bleeding) OR (menopause) OR (postmenopause) OR (SOPK) OR (polycystic ovary syndrome) OR (endometriosis)) NOT ((myocarditis) OR (pregnancy) OR (infertility) OR (fertility) OR (reproduction) OR (lactation) OR (breast feeding) OR (ivermectin) OR (hydroxychloroquine) OR (pregnant) OR (monkeypox))	41
2	((COVID-19 vaccine) OR (mRNA Vaccine) OR (mRNA Vaccines) OR (COVID-19 mRNA vaccines) OR (COVID-19 vaccination programs) OR (COVID-19 protein subunit vaccine) ) AND ((menorrhagia) OR ( <b>women health</b> ) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (abnormal menstrual cycle length) OR (amenorrhea) OR (metrorrhagia) OR (menstrual irregularities) OR (menstrual problems) OR (menstrual cycle) OR (menstrual bleeding) OR (menses lenght) OR (menses) OR (menstruation disturbances) OR (monthlies) OR (menstrual flow) OR (menstrual discharge) OR (menarche) OR (menstrual disorders) OR (hypomenorrhea) OR (premenstrual syndrome) OR (premenstrual symptoms) OR (menstrual) OR (menstrual changes) OR (breakthrough bleeding) OR (menopause) OR (postmenopause) OR (SOPK) OR (polycystic ovary syndrome) OR (endometriosis)) NOT ((myocarditis) OR (pregnancy) OR (infertility) OR (fertility) OR (reproduction) OR (lactation) OR (breast feeding) OR (ivermectin) OR (hydroxychloroquine) OR (pregnant) OR (monkeypox))	576
3	((COVID-19 vaccine) OR (mRNA Vaccine) OR (mRNA Vaccines) OR (COVID-19 mRNA vaccines) OR (COVID-19 vaccination programs) OR (COVID-19 protein subunit vaccine)) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (abnormal menstrual cycle length) OR (amenorrhea) OR (metrorrhagia) OR (menstrual irregularities) OR (menstrual problems) OR (menstrual cycle) OR (menstrual bleeding) OR (menses lenght) OR (menses) OR (menstruation disturbances) OR (monthlies) OR (menstrual flow) OR (menstrual discharge) OR (menarche) OR (menstrual disorders) OR (hypomenorrhea) OR (premenstrual syndrome) OR (premenstrual symptoms) OR (menstrual) OR (menstrual changes) OR (breakthrough bleeding) OR (menopause) OR (postmenopause) OR (SOPK) OR (polycystic ovary syndrome) OR (endometriosis)) NOT (( <b>pregnancy</b> ) OR (infertility) OR (fertility) OR (reproduction) OR (lactation) OR (breast feeding) OR (pregnant))	44
4	(COVID-19 vaccine*) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (anormal menstrual cycle length) OR (menopause) OR (endometriosis) OR (menstrual symptoms) OR (polycystic ovary syndrome) OR (menstrual disturbances))	69
5	(COVID-19 vaccine*) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (normal menstrual cycle length) OR (menopause) OR (endometriosis) OR (menstrual symptoms))	68
6	(COVID-19 vaccine*) AND ((menorrhagia) OR (oligomenorrhea) OR (dysmenorrhea) OR (polymenorrhea) OR (menopause) OR (endometriosis) OR (menstrual symptoms) OR (polycystic ovary syndrome) OR (menstrual disturbances) OR (menstrual changes))	93

## Annexe 2 : Échelle standardisée STROBE

Sujet	Item	Recommandations	1	2	3	4	5	6	7
<b>Titre et résumé</b>									
	1 (a)	Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés	1	1	1	1	1	1	1
	1 (b)	(b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé	1	1	1	1	1	1	1
<b>Introduction</b>									
Contexte/Justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude	1	1	1	1	1	1	1
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses à priori	1	1	1	1	1	1	1
<b>Méthodes</b>									
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document.	1	1	1	1	1	1	1
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux, les dates pertinentes, les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données.	1	1	1	1	1	1	0
Population	6(a)	Etude de cohorte : critère d'éligibilité, sources, méthode sélection des sujet, décrire méthode de suivi Etude transversale : critère d'éligibilité, sources et méthodes de sélection des participants	1	1	1	1	1	1	0
	6(b)	Etude de cohorte et cas témoin : indiquer les critères d'appariement et nb de sujets exposés/non exposés ou témoins par cas.	0	0	0	0	0	1	0
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion, les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques le cas échéant.	1	1	1	1	1	1	0
Sources de données/mesures	8	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures).	1	1	1	1	1	0	0
Biais	9	Décrire les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais.	1	1	1	0	1	1	0
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure.	0	0	0	0	1	0	0
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi.	1	1	0	1	1	1	0

Analyse statistiques	12 (a)	Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion.	0	1	0	0	1	1	1
	12 (b)	Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions.	1	1	1	1	1	0	0
	12 (c)	Expliquer comment les données manquantes ont été traitées	0	0	0	1	1	0	0
	12 (d)	Le cas échéant : +étude de cohorte : expliquer comment les perdus de vue ont été traités +étude transversale : décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage.	0	0	0	0	0	0	0
	12 (e)	Décrire toutes les analyses de sensibilité.	0	1	0	1	0	0	0
<b>Résultats</b>									
Population	13(a)	Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude (potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmé éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis et analysés)	1	1	1	1	1	1	1
	(b)	Indiquer les raisons de non participation à chaque étape	0	1	1	1	0	0	0
	(c)	Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux	0	1	0	1	0	1	0
Données descriptives	14(a)	Indiquer les caractéristiques de la population étudiée, les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels	1	1	1	1	1	1	0
	(b)	Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt	0	0	0	0	0	0	0
	(c)	Etude de cohorte : résumer la période de suivi (nombre moyen et total)	0	0	0	0	0	0	0
Données obtenues	15	Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps	0	0	0	0	0	0	0
Principaux résultats	16(a)	Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (ex : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus.	0	1	1	1	1	1	1
	(b)	Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées.	0	1	1	1	1	1	1
	(c)	Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période (cliniquement) interprétable	0	0	0	0	0	0	0
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées – Ex : analyses de sous groupes, recherche d'interactions et analyses de sensibilité.	0	1	1	1	1	1	1
<b>Discussion</b>									
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude.		1	1	1	1	1	1

Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel.	1	1	1	1	1	1	1
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires et de tout autre élément pertinent.	1	1	1	1	1	1	0
Généralisabilité	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude.	1	1	0	1	0	1	1
<b>Autres informations</b>									
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté.	1	1	0	1	1	1	1
<b>TOTAL /34</b>			19	25	19	23	24	22	14

**Annexe 3 : Echelle PRISMA pour notre revue de la littérature :**

ITEMS		RECOMMANDATIONS	
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	1
Résumé	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	1
<b>Introduction</b>			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	1
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats et à la conception de l'étude (PICOS).	1
<b>Méthodes</b>			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple : adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement	0
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple : PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple : années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité et justifier ce choix.	1
Source d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	1
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	1
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	1
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires préétablis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	0
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications.	1
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat) et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	0
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : risk ratio, différence entre les moyennes).	0
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectuées, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I <sup>2</sup> ) pour chaque méta-analyse.	0

<b>Recommandations</b>			
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	0
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes) si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues a priori.	0
<b>Résultats</b>			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées pour l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, sous forme d'un diagramme de flux.	1
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	1
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats	1
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude	
		a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ;	1
		b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (forest plot).	0
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	0
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15)	0
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	0
<b>Discussion</b>			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs)	1
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	1
Conclusion	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies et les impacts pour de futures études.	1
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs	1
<b>TOTAL</b>			<b>17/27</b>

**Annexe 4 : Echelle AMSTAR pour notre revue systématique de la littérature**

	OUI	NON	NSP
1. Un plan de recherche établi à priori est-il fourni ?	1	0	0
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été confiées à au moins deux personnes ?	1	0	0
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	1	0	0
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	0	1	0
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	1	0	0
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	1	0	0
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	1	0	0
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée de façon adéquate dans la formulation des conclusions ?	1	0	0
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	0	0	1
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	0	1	0
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	1	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>8/11</b>		

**AUTEURS** : LEROYER Jennifer et DURGUEIL Clément

**TITRE** : Existe-t-il un lien démontré entre la vaccination ARNm à Covid 19 et les troubles spécifiques en santé de la femme ? Revue systématique de la littérature

**DIRECTEUR DE THÈSE** : Pr BIREBENT Jordan

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Toulouse, 14 janvier 2025

---

**Résumé en français** : La pandémie de COVID-19 a surgi à la fin de l'année 2019 et s'est rapidement propagée. Devant l'urgence de la situation, différents types de vaccins ont été développés, tels que les vaccins à ARNm. En France et en Europe, la majorité de la population a été vaccinée avec des vaccins à ARNm. Peu après le début de la vaccination de masse, les femmes se sont inquiétées d'éventuelles modifications du cycle menstruel.

Notre étude vise à rechercher un lien entre la vaccination ARNm à Covid-19 et les troubles du cycle menstruel chez les femmes pubères et d'identifier des facteurs de risques potentiels. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, selon les recommandations PRISMA qui a permis d'inclure 7 études. Les résultats semblent trouver une association significative entre la vaccination ARNm et l'apparition de perturbations menstruelles, notamment chez la population adolescente. Cependant, les études évaluant les femmes atteintes d'endométriose retrouvent des résultats contradictoires.

Il existe de nombreux facteurs de confusion tels que l'infection Covid, le stress psychologique lié à la pandémie, l'impact de l'hormonothérapie qui pourraient interférer de manière significative sur les résultats. Il semble nécessaire de réaliser des études randomisées et prospectives.

---

**Titre et résumé en anglais** : The COVID-19 pandemic emerged at the end of 2019 and spread rapidly. Given the urgency of the situation, different types of vaccines were developed, such as mRNA vaccines. In France and Europe, the majority of the population has been vaccinated with mRNA vaccines. Shortly after the start of mass vaccination, women expressed possible changes in their menstrual cycle.

Our study aims to investigate a link between Covid-19 mRNA vaccination and menstrual cycle disorders in pubertal women, and to identify potential risk factors. We conducted a systematic review of the literature, according to PRISMA recommendations, which included 7 studies. The results seem to find a significant association between mRNA vaccination and the onset of menstrual disturbances, also in the adolescent population. However, studies evaluating women with endometriosis show contradictory results.

There are many confounding factors, such as Covid infection, psychological stress related to the pandemic, and the impact of hormone therapy, which could significantly interfere with the results. Randomized, prospective studies seem necessary.

---

**Mots-Clés** : COVID-19, vaccins ARNm, troubles menstruels, femmes pubères

---

**Discipline administrative** : MEDECINE GENERALE

---

Faculté de Santé – 37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE - France