

« Cohorte prospective de femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 pendant leur grossesse – COVACPREG »

N° ID RCB: 2021-A01523-38
Référence promoteur : 69HCL21_0627

RAPPORT FINAL version N°1 du 29 novembre 2023

A. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES DE L'ESSAI CLINIQUE

1. Investigateurs

Drs Judith COTTIN et Isabelle LACROIX

2. Nombre de lieux de recherche et centres

Recherche à l'échelle nationale par questionnaire en ligne. Inclusion de toutes les femmes enceintes quel que soit leur lieu de résidence et de prise en charge.

3. Promoteur : Informations détaillées sur le promoteur (y compris les points de contact scientifiques et publics)

Hospices Civils de Lyon

4. Informations réglementaires détaillées en matière pédiatrique, le cas échéant (y compris des informations indiquant si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique) NA

B. INFORMATIONS GENERALES RELATIVES A L'ESSAI CLINIQUE

1. Contexte scientifique et explication de la logique de l'essai, notamment Identification précise du ou des produits, des actes ou des méthodes faisant l'objet de la recherche

Les femmes enceintes, en particulier celles qui présentent des comorbidités (surpoids, hypertension, diabète, ...), présentent un risque accru de développer une forme sévère de Covid-19, pouvant nécessiter une admission dans les unités de soins intensifs ou un recours à la ventilation mécanique. La Covid-19 est également associée à une augmentation des taux de prématurité, de morti-naissance, de décès maternels. Or, aux Etats-Unis, le rapport hebdomadaire du 20 août 2021 des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) indiquait une augmentation de la proportion de femmes enceintes infectées par le SARSCoV-2, et que seule 1 femme enceinte sur 4 avait eu recours à la vaccination (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021). Lors du démarrage de notre étude, il n'existait pas de données suffisantes sur la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte. Bien que les études conduites chez l'animal n'aient pas montré de conséquences sur la reproduction ou le déroulement de la grossesse avec les différents vaccins disponibles, un risque ne pouvait être exclu. Dans les essais cliniques des vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et Moderna, 23 et 13 grossesses inattendues ont eu lieu respectivement, autant dans le groupe des participants vaccinés que dans le groupe recevant le placebo. Aucun événement indésirable n'a été identifié chez les femmes enceintes. Aux Etats-Unis, avant le début de l'étude, plus de 1800 femmes ayant reçu une première injection d'un vaccin à ARNm contre la Covid-19 au cours de leur grossesse avaient été suivies. Sur 275 femmes ayant achevé leur grossesse, il n'a pas été mis en évidence un risque pour elles ou leur futur enfant.

En France, il a été décidé de vacciner dans un 1er temps les personnes âgées et les personnels de santé, médico-sociaux et de transport sanitaire présentant des comorbidités. La 2^{ème} phase de vaccination, débutée en février 2021, concernait tous les personnels soignants, avec ou sans comorbidité. A partir du 3 avril 2021, les femmes au 2nd et 3^{ème} trimestres de grossesse ont fait partie des populations prioritaires pour la vaccination. Nous avons alors créé une cohorte prospective de femmes enceintes exposées aux vaccins Covid-19 pendant leur

grossesse pour, premièrement suivre proactivement les femmes enceintes et recueillir, analyser (expertise CRPVs) et enregistrer au fil de l'eau les effets indésirables rapportés et deuxièmement décrire les issues de ces grossesses, l'état de santé des nouveau-nés ainsi que les évènements/pathologies survenus en cours de grossesse.

2. Objectifs : principal, secondaires

Objectif principal :

Evaluer les effets indésirables de la vaccination contre la Covid-19 sur la femme enceinte, les issues de grossesses et les nouveau-nés par la constitution d'une cohorte de femmes enceintes vaccinées pendant leur grossesse.

Objectifs secondaires :

- décrire la population de femmes enceintes vaccinées contre la Covid-19 pendant leur grossesse
- décrire le type d'effets indésirables observés chez les femmes enceintes en fonction de la période d'exposition (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres)
- décrire le type d'effets indésirables observés en fonction des vaccins utilisés dans la population cible.

3. Conception/Méthodologie de la recherche

L'étude COVACPREG est une cohorte prospective non interventionnelle nationale dont le recrutement s'est fait en ligne grâce à des auto-questionnaires entre novembre 2021 et fin avril 2022

Schéma d'étude :

Suite au remplissage du formulaire d'accord de participation par les patientes, ces dernières ont été sollicitées en vue du remplissage en ligne de 3 questionnaires : questionnaire d'inclusion ; questionnaire relatif aux effets indésirables (complété 1 mois après injection de vaccin) ; questionnaire relatif à l'issue de la grossesse (complété 1 à 2 mois après l'accouchement).

Les caractéristiques relatives aux patientes incluses dans l'étude (âge, antécédents, etc.), à l'exposition (nom du vaccin, nombre d'injections, période de grossesse lors de la vaccination), aux effets indésirables post-vaccination (organe cible, délai de survenue...), aux issues de grossesse, aux taux de malformations congénitales et aux caractéristiques des nouveaux nés, ont été décrits. Par la suite, les prévalences retrouvées ont été comparées aux données de la littérature.

4. Calendrier réel de l'étude (date de début de la recherche, date de fin, date d'analyses, durée de recrutement, durée de suivi des participants...)

- Date de la première inclusion : 02/12/2021
- Date de la dernière inclusion : 02/05/2022
- Durée de suivi des patientes : 11 mois
- Date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 13/12/2022
- Les analyses statistiques se sont déroulées entre décembre 2022 et septembre 2023
- Fin d'écriture du rapport final : septembre 2023

C. DESCRIPTION DE LA POPULATION

1. Critères d'inclusion :

- Patiente âgée de 18 ans et plus,
- Enceinte au moment de la vaccination,
- Vaccinée contre la Covid-19,
- Ayant donné leur accord de participation.

2. Critères de non inclusion :

- Absence d'accord à l'inclusion dans la cohorte,
- Age inférieur à 18 ans,
- Survenue d'un évènement indésirable (sur le déroulement de la grossesse ou l'issue) antérieur à la date d'inclusion,
- Patiente sous tutelle ou curatelle.

3. Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :

- a. nombre de personnes prévues : entre 2 250 et 4 500 femmes
- b. nombre de personnes analysées : 938 femmes

Le cas échéant, préciser le nombre d'inclusion par pays.

D. PROCEDURE(S) / STRATEGIE(S) MISE(S) EN OEUVRE

1. Description de la (des) procédure(s) / stratégie(s) mise(s) en œuvre

2. Description des méthodes de randomisation et mise en insu

Non applicable

3. Description des situations non conformes au protocole (déviations)

Non applicable

E. CRITÈRES D'ÉVALUATION ET ANALYSES STATISTIQUES

1. Définitions des critères d'évaluation

Des informations sont fournies pour autant de critères d'évaluation que ceux définis par le protocole.

❖ *Effets indésirables rapportés par les femmes enceintes après vaccination*

❖ *Interruption de grossesse*

Toute grossesse n'ayant pas mené à la naissance d'un enfant vivant est considérée comme une interruption de grossesse. Nous pouvons distinguer les évènements suivants :

- Fausse Couche Spontanée (FCS) (terme inférieur à 22 SA),
- Mort In Utero (MIU) (terme supérieur ou égal à 22 SA),
- Interruption Volontaire de Grossesse (IVG),
- Interruption Médicale de Grossesse (IMG),
- Grossesse Extra-Utérine (GEU).

❖ *Prématurité*

Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (<37SA), soit à 8 mois et demi de grossesse.

On distingue trois niveaux de prématurité :

- *La prématurité moyenne* qui correspond à une naissance intervenant entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée révolue (7 mois à 8 mois de grossesse, [32 SA-36 SA]),
- *La grande prématurité* correspondant à une naissance intervenant entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA (6 mois à 7 mois de grossesse, [28 SA-32 SA]),
- *La très grande prématurité* pour les naissances intervenant avant 28 semaines, soit en deçà de 6 mois de grossesse ([22 SA-28 SA]).

❖ *Petit poids de naissance*

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), un enfant ayant un faible poids à la naissance est un enfant dont le poids est inférieur à 2 500 grammes, indépendamment de son âge gestationnel.

❖ *Malformations congénitales majeures*

Les anomalies congénitales détectées chez le fœtus et/ou le nouveau-né ont été déclarées par les patientes avec pour certaines transmission de comptes rendus médicaux. Nous avons classé ces anomalies selon la classification EUROCAT dans les classes Q00 à Q99 de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10). Le classement en « mineur » ou « majeur » de la malformation détectée a été défini selon les critères du registre européen pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales *EUROCAT* ; le guide utilisé pour cette sélection est disponible sur le site internet d'EUROCAT (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat>).

❖ *Retard de croissance intra utérin (RCIU)*

Poids fœtal estimé ou circonférence abdominale inférieurs au 10^{ème} centile de la population pour un âge gestationnel donné, en raison d'un processus pathologique.

2. Analyses statistiques

2 a. Stade de l'analyse des résultats (y compris des informations concernant la date de l'analyse intermédiaire des données, le stade intermédiaire ou final de l'analyse, la date de fin de l'ensemble de l'essai clinique).

Les analyses ont été terminées en septembre 2023.

2 b. Méthodes statistiques utilisées

La méthode d'analyse des données a été similaire pour chacun des critères d'évaluation.

Dans un premier temps, le calcul de prévalence a été réalisé en utilisant l'effectif de la population pour laquelle l'information concernant l'évènement étudié était disponible.

Dans un second temps, en utilisant l'effectif de la population de femmes vaccinées au cours de la période d'exposition à risque pour l'évènement étudié à savoir :

- Fausse couche spontanée : avant 22 SA
- Prématurité : toute la grossesse (une exposition en début de grossesse si elle a un impact sur la mise en place du placenta peut potentiellement augmenter le risque de prématurité)
- Petit poids de naissance : toute la grossesse (une exposition en début de grossesse si elle a un impact sur la mise en place du placenta peut potentiellement augmenter le risque de prématurité)
- Malformations congénitales : 1er trimestre de grossesse

Comparaison du taux de malformations chez les femmes exposées au vaccin à T1 avec le taux de malformations chez les femmes exposées à T2 et/ou T3 grâce à un test du Chi2 de conformité.

Les prévalences des évènements observés dans la cohorte ont été comparées aux prévalences de la population générale grâce à des tests du Chi2 de conformité.

F. INFORMATIONS SUR LA SECURITE

Evaluation de la sécurité qui prend en compte notamment les effets et événements indésirables graves

Les effets indésirables liés à la vaccination Covid19 sont décrits dans la partie résultats puisqu'il s'agissait d'un critère d'évaluation de notre étude de cohorte.

1. Données démographiques

Au final, nous avons pu récupérer les données sur les caractéristiques des femmes et l'issue de grossesse pour 938 d'entre elles. Les résultats présentés ci-dessous concernent ces 938 femmes.

❖ Moment d'inclusion dans l'étude

L'inclusion dans l'étude s'est faite en moyenne à 25,3 SA.

❖ Âge

L'âge des patientes est disponible pour 927 grossesses. La moyenne est de 33,7 ± 4 ans avec un âge minimum de 18 ans et maximum de 52 ans.

❖ Département de résidence :

Table 1. Top 10 des départements de résidence

<i>Département de résidence</i>	Effectif	% (N=926)
69 (Rhône)	92	9,94 %
31 (Haute-Garonne)	79	8,52 %
92 (Hauts-de-Seine)	57	6,15 %
75 (Paris)	36	3,88 %
67 (Bas-Rhin)	35	3,78 %
78 (Yvelines)	34	3,67 %
94 (Val-de-Marne)	32	3,45 %
59 (Nord)	30	3,24 %
33 (Gironde)	28	3,02 %
38 (Isère)	21	2,27 %

❖ Antécédents médico-chirurgicaux/gynéco-obstétricaux :

Parmi les 938 femmes, 916 ont indiqué la présence ou non d'antécédents médicaux chirurgicaux. Parmi elles, 432 ont répondu positivement (soit 46,1 %).

Concernant la présence d'antécédents gynéco-obstétricaux, 904 femmes ont renseigné l'information. 276 ont confirmé en avoir eu (soit 29,4 %).

Table 2. Descriptions des antécédents des femmes enceintes

Type d'antécédent	Nombre de femmes	% de femmes
Médicaux-Chirurgicaux (N=916) *		
Thyroïdien	27	2,94 %
18 Hypothyroïdie, 3 Nodules, 6 Sans précision		
Pulmonaire	23	2,51 %
23 Asthme		
Neurologique	10	1,1 %
9 Migraines, 1 Sclérose en plaques		
Cardiovasculaire	8	0,9 %
2 Tachycardie, 2 AVC, 2 Embolie pulmonaire, 1 Communication intra auriculaire, 1 Extrasystole, 1 Phlébite		
Obésité	5	0,5 %
3 Bypass, 1 Sleeve, 1 sans précision		
Gynécologique	5	0,5 %
5 Endométriose		
Cancer	4	0,4 %
3 Cancer du sein, 1 Cancer thyroïdien		
Psychiatrique	4	0,4 %
3 Dépression, 1 Anxiété, 1 Trouble Obsessionnel compulsif		
Métabolique	3	0,3 %
3 Diabète gestationnel		
Digestif	2	0,2 %
2 Maladie de Crohn		
Auto-immun	2	0,2 %
2 Spondylarthrite ankylosante		
Urinaire	1	0,1 %
1 Insuffisance rénale chronique		
Gynéco-Obstétricaux		
Fausse couche spontanées (<22 SA) (n=740)	245	33,1 %
Interruptions volontaires de grossesse (n=692)	81	11,7 %
Interruptions médicales de grossesse (n=672)	34	5,1 %
Grossesses extra-utérines (n=671)	28	4,2 %
Morts in utéro (>22 SA) (n=656)	6	0,9 %
Femmes ayant eu un enfant porteur de malformation (n=636)	9	1,41 %
Femme ayant eu un enfant décédé (n=629)	12	1,9 %

Obstétricaux	Moyenne [min-max]
Nombre de grossesses antérieures (n=896)	1,18 [0-13]
Nombre d'enfants nés vivants en bonne santé (n=796)	0,89 [0-9]

**N correspond au nombre de femmes pour lesquelles nous avons l'information*

2. Données sur la vaccination

Les femmes incluses (N=938) ont été vaccinées contre la Covid-19 majoritairement au cours du 2nd trimestre de grossesse. La répartition des femmes par trimestre de grossesse de vaccination est présentée ci-dessous :

Table 3. Femmes vaccinées contre la Covid-19 en fonction du trimestre de grossesse

Trimestre de grossesse	Effectif	% (N=938)
Trimestre 1	210	22,4 %
Trimestre 2	602	64,2 %
Trimestre 3	313	33,4 %

Remarque : les femmes peuvent avoir reçu plusieurs doses de vaccin au cours du même trimestre de grossesse ou plusieurs doses de vaccin au cours de différents trimestres de grossesse.

Parmi les profils de vaccination, les plus fréquents correspondaient pour 47,4 % aux femmes vaccinées contre la Covid-19 uniquement au 2^{ème} trimestre de grossesse (une ou plusieurs doses au cours de ce trimestre) et pour 18,5 % aux femmes vaccinées uniquement au 3^{ème} trimestre de grossesse. Les différents profils de vaccination sont présentés dans la table ci-dessous.

Table 4. Profils de vaccination contre la Covid-19 en fonction des trimestres de grossesse

Trimestres de grossesse	Effectif	% (N=938)
Trimestre 2	445	47,4%
Trimestre 3	174	18,5%
Trimestre 1	134	14,3%
Trimestre 2 – Trimestre 3	109	11,6%
Trimestre 1 – Trimestre 2	46	4,9%
Trimestre 1 – Trimestre 3	28	3,0%
Trimestre 1 – Trimestre 2 – Trimestre 3	2	0,2%

Au total, les 938 femmes se sont vues majoritairement délivrer une à deux doses pendant la grossesse.

Table 5. Nombre de doses délivrées pendant la grossesse

Nombre de doses	Effectif	% (N=938)
1 dose	414	44,1 %
2 doses	510	54,4 %
3 doses	14	1,5 %

Ce sont 1476 doses de vaccin contre la Covid-19 qui ont été délivrées au cours de la grossesse dont plus de 80 % des doses correspondent à la spécialité Comirnaty° (Pfizer).

Les différents vaccins se répartissent de la façon suivante :

Table 6 : Vaccins Covid-19 utilisés

Spécialité du vaccin Covid19	Effectif	% (N=1476)
Comirnaty° (Pfizer)	1214	82,2 %
Spikevax° (Moderna)	170	11,6 %
Spécialité inconnue	83	5,6 %
Vaxzevria° (Astrazeneca)	9	0,6 %

G. RESUME ET CONCLUSION DE LA RECHERCHE

1. Résultats de la recherche, notamment l'analyse descriptive ou statistique des données

❖ Effets indésirables de la vaccination rapportés par les femmes enceintes

Dans cette étude, nous avons prévu de suivre les effets indésirables des vaccins au fil de l'eau afin de signaler aux autorités de santé tous signaux potentiels. Les femmes incluses devaient donc répondre à un questionnaire sur la survenue d'effets indésirables potentiels 1 mois après l'injection du vaccin. Il n'y a pas eu de génération de signal suite au retour des patientes sur les effets indésirables présentés. Ces effets, rapportés par les patientes, sont décrits ci-dessous.

Parmi les 938 femmes, 132 ont déclaré avoir eu au moins 1 effet indésirable suite à la vaccination pendant la grossesse, soit 14,1 %.

Ces 132 femmes enceintes ont rapporté 232 effets indésirables différents (une femme pouvant avoir eu plusieurs effets indésirables), ce qui correspond à une moyenne de 1,75 effets indésirables cités par femme (avec un minimum de 1 effet et un maximum de 5 effets indésirables cités).

Les effets indésirables ont été triés par types (SOC) selon la classification MedDRA. Voici ci-dessous les effets les plus fréquemment rencontrés :

Table 7. Top 5 des types d'effets indésirables (SOC)

Type d'effet indésirable	Nombre d'effets cités	Grossesses concernées	% (N=938)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	159	112	11,9 %
Affections gastro-intestinales	20	18	1,9 %
Affections du système nerveux	17	16	1,7 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	10	10	1,1 %
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	9	9	1,0 %

Table 8. Top 5 des effets indésirables

Effet indésirable	Effectif	% (N=938)
Douleur au site d'une vaccination	77	8,2 %
Asthénie	29	3,1 %
Syndrome grippal	22	2,3 %
Céphalées	16	1,7 %
Fièvre	11	1,2 %

Table 9. Nombres et proportions de femmes ayant eu un effet indésirable par type de vaccin reçu

Spécialité du vaccin Covid19	Effectif	%
Comirnaty° (Pfizer) (N=810)	101	12,5 %
Spikevax° (Moderna) (N=139)	27	19,4 %
Vaxzevria° (Astrazeneca) (N=8)	2	25,0 %
Spécialité inconnue (N=81)	5	6,2 %

N correspond au nombre de grossesses ayant reçu au moins 1 dose du vaccin en question. Trois femmes ont eu 2 effets indésirables avec 2 vaccins différents.

Les effets indésirables ont été plus fréquents avec les vaccins Spikevax° (Moderna) et Comirnaty° (Pfizer) avec un taux de femmes ayant eu un effet indésirable plus élevé avec Spikevax° (Moderna)(Table 10). Voici la liste des effets les plus fréquents pour chacun de ces vaccins :

Table 10. Types d'effets indésirables (SOC) pour Comirnaty° (Pfizer) et Spikevax° (Moderna)

Type d'effet indésirable (SOC)	Effectif	%
Spikevax° (Moderna) (N=59)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	45	76,3 %
Affections du système nerveux	4	6,8 %
Affections gastro-intestinales	3	5,1 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3	5,1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	3,4 %
Comirnaty° (Pfizer) (N=163)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	108	66,3 %
Affections gastro-intestinales	16	9,8 %
Affections du système nerveux	11	6,7 %
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	8	4,9 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7	4,3 %

N correspond au nombre d'effets indésirables pour chaque vaccin

Dans notre étude, la vaccination par Spikevax° (Moderna) a généré plus d'effets indésirables de type « troubles généraux » tels que douleur au point d'injection, fièvre...

Effets indésirables graves et décès

Parmi les 132 femmes ayant déclaré un effet indésirable, 7 ont eu un effet indésirable grave soit 5,3 %. On retrouve 4 cas de contractions utérines qui ont nécessité une hospitalisation et/ou un traitement tocolytique, une fausse couche spontanée, 1 accouchement prématuré et un cas de métrorragies. Il s'agit là d'effets indésirables

déclarées comme tel par les femmes. D'autres fausses couches spontanées ou prématurités ont été observées dans notre population mais pas déclarées comme effet indésirable.

❖ *Pathologies et évènements en cours de grossesse*

Parmi les 938 grossesses incluses, 11 (1,2 %) étaient des grossesses multiples. Les pathologies en cours de grossesse sont décrites dans la table ci-dessous.

Table 11. Pathologies maternelles et évènements en cours de grossesse

	Effectif	%
<i>Pathologies maternelles en cours de grossesse</i>		
Hypertension artérielle (n=928)	40	4,3 %
Diabète (n=933)	130	13,9 %
Infection (n=927)	59	6,4 %
Covid-19 (n=938) *	56	6,0 %
<i>Evènements en cours de grossesse</i>		
Retard de croissance intra-utérin (n=926)	31	3,3 %
Menace d'accouchement prématuré (n=921)	72	7,8 %

**Description des femmes exposées à la Covid-19 chapitre 4.5
n : effectif de femmes pour lesquelles la donnée est disponible.*

Neuf femmes ont indiqué avoir eu des contractions utérines (dont 4 qui ont été notifiées comme effet indésirable grave) et 6 des métrorragies (dont 1 cas mentionné dans les effets indésirables graves).

Concernant la consommation d'alcool et de tabac, nous avons recueilli cette donnée pour respectivement 729 et 736 grossesses. Parmi les femmes ayant répondu à ces items, 1,1 % ont mentionné avoir consommé de l'alcool et 4,1 % font mention d'une consommation de tabac.

❖ *Issues de grossesse*

Parmi les 938 grossesses, 10 ont abouti à une interruption de grossesse (soit 1,1 %) et 928 ont abouti à la naissance d'au moins un enfant né vivant.

Table 12. Description des issues de grossesse

Issue de grossesse	Effectif	% (N=938)
Naissance vivante	928	98,9 %
Mort in utero	5	0,5 %
Fausse couche spontanée*	3	0,3 %
Interruption médicale de grossesse	2	0,2 %

Les 10 interruptions de grossesse se caractérisent de la façon suivante :

- 3 fausses couches spontanées (FCS),
- 2 interruptions médicales de grossesse (IMG) :

- ✓ 1 IMG pour syndrome polymalformatif
- ✓ 1 IMG pour atrophie du ventricule gauche.
- 5 morts *in utero* (MIU).

Sur ces 10 interruptions de grossesse, 8 concernent des femmes ayant reçu le vaccin Comirnaty° (Pfizer) et 2 Spikevax° (Moderna). Ces interruptions sont décrites table 13.

Table 13 Description des interruptions de grossesse (N=10)

Vaccin	Issue de grossesse	Période d'interruption (SA)	Période de vaccination (SA)	Délai dernier vaccin – Issue (semaines)	Facteurs de risque			
					HTA	Diabète	Age	Antécédents FCS/MIU
Comirnaty (Pfizer)	Fausse couche spontanée	11 SA	5 SA	6 semaines	Non	Non	38	NR
Comirnaty (Pfizer)	Mort In Utero	23 SA	22 SA + 5	2 jours*	Oui	Oui	40	2 FCS
Comirnaty (Pfizer)	Fausse couche spontanée	11 SA	4 SA	7 semaines	Non	Non	30	1 FCS
Comirnaty (Pfizer)	Fausse couche spontanée	10 SA	7 SA	3 semaines	Non	Non	37	NR
Comirnaty (Pfizer)	Mort In Utero	39 SA	34 SA	5 semaines	NR	NR	33	NR
Comirnaty (Pfizer)	Interruption médicale de grossesse	17 SA	10 SA	7 semaines	Non	Non	30	1 FCS / 0 MIU
Comirnaty (Pfizer)	Mort In Utero	28 SA	16 SA	12 semaines	Non	Non	33	0 FCS / 0 MIU
Comirnaty (Pfizer)	Mort In Utero	38 SA	8 SA	30 semaines	Non	Non	39	2 FCS / NR
Spikevax (Moderna)	Interruption médicale de grossesse	28 SA	15 SA	13 semaines	Non	Oui	42	0 FCS / 0 MIU
Spikevax (Moderna)	Mort In Utero	22 SA	13 SA	9 semaines	Non	Non	38	0 FCS / 0 MIU

FCS : Fausse couche spontanée, MIU : Mort In Utero, NR : non renseigné

* mort in utero survenue 2 jours après la vaccination. Cette femme présentait une prééclampsie.

❖ *Prématurité*

Au sein de la population, 48 grossesses ont abouti à une naissance prématurée (durée de grossesse < 37 SA). Au total, ce sont 55 enfants qui sont nés prématurément sur 938 enfants nés vivants (5,9%). L'âge moyen de ces femmes est de 33,9 ± 3,8 ans.

Parmi ces femmes, 30 soit 63 % présentaient des facteurs de risque de prématurité : 3 ont signalé une consommation de tabac, 1 femme a indiqué avoir consommé de l'alcool, 5 femmes ont mentionné la survenue d'une hypertension artérielle gestationnelle et 9 d'un diabète au cours de la grossesse, 7 grossesses étaient gémellaires, 19 femmes avaient des antécédents de fausses couches, et 9 étaient âgées de 38 ans ou plus. Certaines femmes avaient plusieurs facteurs de risque.

❖ *Retard de croissance intra utérin (RCIU)*

Au sein de notre population, 31 femmes ont eu un diagnostic de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Parmi elles, 12 soit 38,7 % présentaient des facteurs de risque de retard de croissance intra-utérin : 7 ont déclaré une hypertension artérielle pendant la grossesse, 1 femme avait une grossesse gémellaire et 4 étaient âgées d'au moins 38 ans.

Dans l'enquête périnatale 2021, le taux de RCIU a été calculé sur le nombre de grossesses ayant abouti à une naissance vivante. Dans notre population Covacpreg, nous avons 30 grossesses faisant mention d'un RCIU parmi les 917 grossesses ayant abouti à une naissance vivante et pour lesquelles l'information était disponible c'est-à-dire 3,3%.

❖ *Etat de santé des enfants*

Au total 938 enfants sont nés vivants (10 grossesses gémellaires). Les caractéristiques des nouveau-nés sont présentées ci-dessous.

Table 14 Caractéristiques des nouveau-nés

<i>Caractéristiques des nouveau-nés</i>	COVACPREG	
	Moyenne	± écart type
Poids (N=933)	3332,4	± 517,4
Taille (N=915)	49,7	± 2,3
Périmètre crânien (N=708)	34,7	± 2,0
Sexe masculin (N=928)	462	49,8 %
	Effectif	%
Petit poids de naissance (<2500g) (N=933)	51	5,5 %
Prématurité (N=938)	55	5,9 %
<i>Prématurité moyenne [32SA-37SA]</i>	49	5,2 %
<i>Grande prématurité [28SA-32SA]</i>	5	0,5 %
<i>Très grande prématurité [22SA-28SA]</i>	1	0,1 %
APGAR ≤7 à 1 min (N=747)	65	8,7 %
APGAR ≤7 à 5 min (N=745)	16	2,1 %

Le « N » entre parenthèses correspond à l'effectif d'enfants pour lesquels la donnée est disponible.

❖ Petit poids de naissance

Au total, 51 enfants soit 5,5 % sont nés avec un petit poids de naissance (poids < 2500 g). Quatre enfants avaient un poids inférieur à 1500 g. Parmi les 51 enfants avec un petit poids de naissance, 27 sont nés prématurément (soit 52,9 %). Pour les 24 autres enfants non prématurés, 9 sont nés entre 37 et 39 SA, 2 avaient des mères ayant présenté une hypertension artérielle pendant la grossesse et 2 étaient issus d'une grossesse gémellaire.

❖ Pathologies néonatales

Parmi les 938 enfants nés vivants, on retrouve la mention d'une pathologie néonatale chez 82 enfants soit 8,7 %. Pour ces 82 enfants, 93 pathologies ont été citées ce qui correspond à 1,13 pathologies par enfant. Les pathologies les plus fréquentes étaient des pathologies relativement fréquentes en population générale telles qu'ictère néonatal (n=29 enfants soit 3,1 %), reflux gastro-œsophagien (n=12 soit 1,3 %), bronchiolite (n=7 soit 0,7 %), autres infections (n= 6 soit 0,6 %) et détresse respiratoire (n=6 soit 0,6 %).

❖ Malformations congénitales majeures

Au total, 25 nouveau-nés ou fœtus porteurs de malformations congénitales majeures (selon la classification EUROCAT) ont été identifiés (2,8 %) sur 945 nouveau-nés/fœtus (nés vivants, IMG, MIU). Au total, ces 25 nouveau-nés/fœtus étaient porteurs de 30 anomalies congénitales majeures décrites dans la table ci-dessous. Les mères de ces 25 nouveau-nés/fœtus n'avaient pas d'antécédent d'enfant malformé.

Table 15. Description des malformations congénitales majeures et trimestre(s) de vaccination

	Code CIM-10	Effectif	Trimestre(s) de vaccination
Malformations congénitales majeures	Q00-Q99	30	
<i>Malformations congénitales du système nerveux</i>	<i>Q00-Q07</i>	<i>1</i>	
Méga-citerne cervelet	Q07.8	1	TRIM2
<i>Malformations congénitales de l'œil, de l'oreille, de la face et du cou</i>	<i>Q10-Q18</i>	<i>2</i>	
Aniridie congénitale	Q13.1	1	TRIM1 (ORGANOGENESE)
Kyste dermoïde sur l'œil droit, colobome sur l'œil gauche	Q13.0	1	TRIM2
<i>Malformations congénitales de l'appareil circulatoire</i>	<i>Q20- Q28</i>	<i>4</i>	
Coarctation de l'aorte	Q25.1	1	TRIM1 (ORGANOGENESE)
Sténose pulmonaire	Q22.1	1	TRIM2
Atrophie du ventricule gauche *	Q20.8	1	TRIM1
CIV	Q21.0	1	TRIM3
<i>Malformations congénitales du système respiratoire</i>	<i>Q30-Q34</i>	<i>1</i>	
Dysplasie broncho-pulmonaire	Q33.6	1	TRIM2
<i>Malformations congénitales de l'appareil digestif</i>	<i>Q38- Q45</i>	<i>1</i>	
Maladie de Hirschprung	Q43.1	1	TRIM2
<i>Malformations congénitales des organes génitaux</i>	<i>Q50-Q56</i>	<i>1</i>	
Hypospadias	Q54.0	1	TRIM1 (ORGANOGENESE)
<i>Malformations congénitales de l'appareil urinaire</i>	<i>Q60- Q64</i>	<i>4</i>	
Agénésie rénale	Q60.2	1	TRIM2
Bifidité rénale gauche	Q63.8	1	TRIM2 et TRIM3
Duplication rénale	Q62.5	1	TRIM2 et TRIM3
Dilatation pyélique	Q62.1	1	TRIM3
<i>Malformations congénitales du système ostéoarticulaire et des muscles</i>	<i>Q65- Q79</i>	<i>13</i>	
Pieds bots varus équins	Q66.0	2	TRIM2
Craniosténose	Q75.0	1	TRIM1 et TRIM3
Luxation congénitale de hanche	Q65.2	2	TRIM2
Main droite en flexion	Q68.1	1	TRIM2
Hexadactylie-post-axiale bilatérale	Q69.9	1	TRIM2
Agénésie avant-bras droit	Q71.4	1	TRIM1 (ORGANOGENESE)
Os longs membres supérieurs courts	Q71.9	1	TRIM2
Os longs membres inférieurs courts	Q72.9	1	TRIM2
Aplasie du muscle triangulaire de la face	Q79.8	1	TRIM3
Hernie de coupole diaphragmatique	Q79.0	1	TRIM2
Dystrophie thoracique (associée à os longs courts et hexadactylie)	Q77.2	1	TRIM2
<i>Autres malformations congénitales</i>	<i>Q80- Q89</i>	<i>2</i>	
Syndrome polymalformatif *	Q89.7	1	TRIM1
Situs inversus abdominale incomplet et double discordance cardiaque	Q89.3	1	TRIM1 (ORGANOGENESE)
<i>Anomalies chromosomiques</i>	<i>Q90-Q99</i>	<i>1</i>	
Syndrome de Williams	Q66.0	1	TRIM2

* Malformation ayant conduit à une IMG

Ainsi, lorsque nous considérons les cas de malformations pour les femmes ayant été exposées au vaccin contre la Covid-19 au moins au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (période à risque de malformations), nous observons une prévalence de malformations majeures de 3.9 % (8 cas de malformations majeures sur 207 grossesses ayant reçu le vaccin au cours du 1^{er} trimestre de grossesse pour lesquelles l'issue de grossesse est une naissance vivante, une IMG ou Mort In Utero). En comparant au taux de malformation chez les femmes non vaccinées au 1^{er} trimestre (3%), nous retrouvons un risque relatif de malformation chez les enfants/fœtus des mères vaccinées à T1 non significativement augmenté (1,68 [0,72-3,95]).

2. Discussion/ Conclusion

Notamment, appréciation critique de la recherche en relation avec ses objectifs

Cette étude constitue la première cohorte française de femmes enceintes vaccinées contre la Covid-19 pendant leur grossesse. Au total, 938 femmes vaccinées contre la Covid-19 pendant la grossesse ont rempli les 3 questionnaires (de novembre 2021 à avril 2022) de l'étude. Elles ont été majoritairement vaccinées au cours du 2nd trimestre de grossesse (64,2%) et 80 % des doses administrées correspondaient à la spécialité Comirnaty^o (Pfizer). En effet, en France, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a initialement recommandé la vaccination dans cette population, par un vaccin à ARN messager à partir du 2^{ème} trimestre avant de l'étendre au premier trimestre en juillet 2021. Quelques femmes ont été vaccinées par Vaxzevria^o, majoritairement en début de grossesse. On peut penser qu'il s'agit de vaccinations accidentelles chez des femmes qui ignoraient leur grossesse.

Parmi ces 938 femmes, 132 ont déclaré avoir eu au moins 1 effet indésirable suite à la vaccination pendant la grossesse, soit 14,1% mais seulement 5,3 % de ces effets possédait un critère de gravité (N=7). Aucun signal concernant la survenue d'effets indésirables n'a donc été mis en évidence lors du suivi continu au cours de l'étude. Ceci est en accord avec l'enquête de Pharmacovigilance nationale sur le vaccin Covid-19 et grossesse. Les effets indésirables et notamment les troubles généraux ont été plus fréquents avec le vaccin Spikevax[®] par rapport au Comirnaty^o, ce qui a été également observé en population générale.

S'agissant des pathologies maternelles, et notamment le diabète gestationnel et l'hypertension artérielle, les taux sont proches de ce qui est observé dans la population générale. Dans l'enquête périnatale 2021, le taux d'HTA parmi les femmes enceintes est le même que dans notre population (4,3%). Le taux de diabète gestationnel est de 16,4% versus 13,9 dans notre population. S'agissant des facteurs de confusion éventuels, la proportion de femmes ayant déclaré une consommation de tabac (4,1%) ou d'alcool (1,1%) durant leur grossesse est inférieure à ce qui est rapporté dans l'enquête périnatale de 2021 (respectivement 3 et 12,2%). Néanmoins ces chiffres sont à prendre avec précaution car la consommation d'alcool et/ou de tabac est souvent sous déclarée.

Concernant les interruptions de grossesse, le nombre limité de fausses couches précoces ne permet aucune conclusion. Toutefois, elles sont survenues, pour 2 sur 3, dans un délai qui paraît peu compatible (plus d'un mois) pour retenir un lien avec la vaccination. De même, pour les morts fœtales in utero, la seule compatible chronologiquement (2 jours après vaccination) avec le rôle de la vaccination est survenue chez une patiente qui présentait une prééclampsie qui est un facteur de risque de mort in utero ce qui rend le rôle du vaccin peu probable.

Le taux de prématurité est légèrement inférieur à celui observé en population générale (5,9 % *versus* 7 % dans l'enquête périnatale 2021). De la même façon, le taux de retard de croissance est plus bas que celui observé en population générale (3,8 % *versus* 5,2 % dans l'enquête périnatale 2021).

Pour ces différents évènements, nous n'avons pas de groupe comparateur et d'analyses multivariées. Néanmoins, l'ensemble de ces données est rassurant sans signal de sécurité particulier.

Peu d'études se sont intéressées au risque malformatif des vaccins. Dans le cas présent, 8 cas de malformations ont été identifiés après une exposition au vaccin contre la Covid-19 au moins au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (période à risque), correspondant à une prévalence de malformations majeures de 3,9 %. Ce résultat est comparable à ce qui est rapporté par Eurocat avec 3,5 % de malformations majeures en population générale en France métropolitaine. En outre, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patientes vaccinées au premier trimestre et celles ayant reçu le vaccin au-delà du premier trimestre.

Finalement, l'ensemble de ces résultats est concordant avec les données de la littérature actuellement disponibles.

La principale force de notre étude réside dans le recrutement prospectif des femmes enceintes au moment de l'injection du vaccin, permettant de calculer la prévalence de certains évènements (prématurité, HTA, diabète, malformations) dans notre population et le recueil de nombreux facteurs de confusion dont la consommation de tabac et d'alcool. De plus, le recueil au fil de l'eau des éventuels effets indésirables a permis un suivi en temps réel.

En conclusion, notre étude n'a pas mis en évidence de signal de sécurité particulier en cas de vaccination par un vaccin Covid-19 au cours de la grossesse. Nos données sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans la littérature.

H. INFORMATIONS SUR L'ASSURANCE QUALITE

Non applicable

1. Assurance qualité de l'étude mise en place par le promoteur
2. Monitoring des centres investigateurs
3. Description des méthodes d'analyse ou lectures centralisées

I. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

1. Modifications substantielles globales
Non applicable
2. Fin prématurée/Interruptions et reprises globales (préciser les raisons)
Non applicable
3. Limitations, sources de biais et d'imprécisions potentielles, et restrictions

Limites de l'étude :

- Absence de groupe témoin et effectif limité.

- Proportion très faible de fausse couche, bien inférieure à celle de la population générale, ininterprétable en raison d'un biais de temps immortel. En effet, la majorité des patientes ont été vaccinées contre la Covid-19 au cours du 2nd trimestre de grossesse. Il est probable que les patientes ayant présenté une fausse couche précoce n'aient pas pu s'inclure dans l'étude en raison du design prospectif. Ceci peut expliquer un taux de fausse couche plus faible comparativement à ce qui est observée en population générale.

4. Déclaration de la partie qui présente les informations en ce qui concerne l'exactitude des informations présentées

Je soussignée, Dr Judith COTTIN, investigateur principal, certifie que les informations contenues dans ce rapport sont conformes et exactes.

Fait à Lyon, le 02 décembre 2023

