



Direction de la Recherche
en Santé

Document type

PROTOCOLE

*Recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3
de l'article L.1121-1*

***Cohorte prospective de femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 pendant leur
grossesse
COVACPREG***

Protocole impliquant la personne humaine non interventionnel du 3°

Version 3 du 01/10/2021

Promoteur :
Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur:
Judith COTTIN
Centre Régional de Pharmacovigilance
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie
Pôle de Santé Publique Les Hospices civils de Lyon
162, avenue Lacassagne
69 424 LYON Cedex 03
Téléphone : 04 72 11 94 11
Email : judith.cottin@chu-lyon.f

Investigateur associé:
Isabelle LACROIX
Unité "Médicaments, grossesse et allaitement"
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV),
CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, Inserm 1027
37 Allées Jules Guesde
31000 Toulouse
Téléphone : 05 61 14 59 77
Email : isabelle.lacroix@univ-tlse3.fr

Code promoteur : 69HCL21_0627
Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : *NCT04957953*
Avis favorable du CPP OUEST III le : 11/10/2021
N°ID-RCB : 2021-A01523-38

RESUME

TITRE	Cohorte prospective de femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 pendant leur grossesse. COVACREG
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Judith COTTIN Centre Régional de Pharmacovigilance Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie Pôle de Santé Publique Les Hospices civils de Lyon 162, avenue Lacassagne 69 424 LYON Cedex 03 Téléphone : 04 72 11 94 11 Email : judith.cottin@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	<i>V3 du 01/10/2021</i>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Les femmes enceintes, en particulier celles qui présentent des comorbidités (surpoids, hypertension, diabète,...), semblent présenter 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 (1–4) . La Covid-19 est également associée à une augmentation des taux de prématurité, de mortinatalité, de décès maternels (5–8) . 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 SARS-CoV-2, et que seule 1 femme enceinte sur 4 avait eu recours à la vaccination (<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021</i>).</p> <p>Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes sur la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte (9–13).</p> <p>Bien que les études conduites chez l'animal n'aient à ce jour pas montré de conséquences sur la reproduction ou le déroulement de la grossesse avec les différents vaccins disponibles (14–17), un risque ne peut 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, plus de 1800 femmes ayant reçu une première injection d'un vaccin à ARNm contre la Covid-19 au cours de leur grossesse sont actuellement suivies. Sur 275 femmes ayant achevé leur grossesse à ce jour, il n'a pas été mis en évidence un risque pour elles ou leur futur enfant ((9).</p> <p>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. Ainsi, il est déjà possible que des femmes enceintes aient été vaccinées. La 2ème phase de vaccination, débutée en février 2021, concerne tous les personnels soignants, avec ou sans comorbidité. Depuis le 3 avril 2021, les femmes au 2nd et 3ème trimestres de grossesse font partie des populations prioritaires pour la vaccination (18) .</p> <p>La création d'une cohorte prospective de femmes enceintes exposées aux vaccins COVID pendant leur grossesse permettra alors de :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - suivre pro-activement les femmes enceintes et recueillir, analyser (expertise CRPVs) et enregistrer au fil de l'eau les effets indésirables rapportés, - recueillir toutes les informations nécessaires à l'analyse (chronologie d'exposition exacte, facteurs de risques...) et détecter le cas échéant des événements d'intérêt ou des signaux émergents permettant de prendre des mesures rapidement, - adapter le cas échéant la stratégie vaccinale ou les niveaux de conduite à tenir dans cette population, - ajuster la communication : en informant sur le risque ou en ayant un message sécurisant en cas de données rassurantes au regard d'une connaissance actualisée des risques - pallier certaines limites d'une étude comparative sur la base de données médico-administratives (SNDS), rendant les 2 approches complémentaires : disponibilité des données en temps réel, répertoirer des issues de grossesses non disponibles dans le SNDS comme les fausse-couches précoces ou des informations sur des facteurs de risques importants (tabac, alcool, obésité, diabète gestationnel...), tenir compte d'évènements n'ayant pas donné lieu à des soins ou survenus en ambulatoire ou chez les nouveau-nés ne séjournant pas en néonatalogie
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : Evaluer les effets indésirables de la vaccination contre la Covid 19 sur la femme enceinte, sur les issues de grossesses et sur les nouveau-nés par la constitution d'une cohorte de femmes enceintes exposées pendant leur grossesse • Objectif(s) secondaire(s) : - - décrire la population de femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 pendant leur grossesse - décrire le type d'effets indésirables observés chez la femme enceinte 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
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude prospective non interventionnelle nationale
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux et types d'effets indésirables survenus après vaccination chez les femmes enceintes vaccinées contre la COVID 19 pendant la grossesse • Issues de grossesse incluant les fausses couches spontanées (FCS), les morts fœtales in utero (MFIU), les accouchements avec enfant mort-né. • Taux de malformation • Caractéristiques des nouveau-nés (poids, taille, malformations...) <p>Critère(s) de jugements secondaire(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques des patientes (âge, antécédents...) • Caractéristiques de l'exposition (nom du vaccin, nombre d'injection, période de grossesse lors de la vaccination) • Caractéristiques des effets indésirables observés chez la femme enceinte (organe cible, délai de survenue...)

POPULATION CIBLE	La population cible est : femmes vaccinées contre la COVID 19 pendant leur grossesse.
CRITERES D'INCLUSION	-Patiente âgée de 18 ans et plus, -Enceinte au moment de la vaccination, -Vaccinée contre la COVID-19 pendant la grossesse, -N'ayant pas exprimé d'opposition à l'inclusion dans la cohorte
CRITERES DE NON INCLUSION	-Absence d'accord à l'inclusion, -Age inférieur à 18 ans - Survenue d'un évènement indésirable (sur le déroulement de la grossesse ou l'issue) antérieure à la date d'inclusion - Patiente sous tutelle ou curatelle
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	Opposition par la patiente à la poursuite du suivi Opposition du second titulaire de l'autorité compétente de l'enfant à recueillir des données sur l'enfant
NOMBRE DE SUJETS	<p>Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative.</p> <p>Nous avons réalisé un calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans le cadre de cette étude, sur la base d'une comparaison d'une proportion observée d'interruption spontanée de grossesse (dans l'étude Covacpreg) à une proportion théorique (dans la population générale). Ainsi, avec un risque de première espèce de 5%, une puissance de 80%, pour un test unilatéral, une proportion théorique de 15% de fausses couches spontanées et une proportion observée de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17% (+2 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 2042 ; - 18% (+3 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 922 ; - 20% (+5 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 342. <p>En France, environ 900 000 femmes débutent une grossesse chaque année. Si nous considérons que 20% des femmes enceintes ou futures femmes enceintes ne sont pas encore vaccinées (taux de femmes en âge de procréer non vaccinées en population générale), nous espérons inclure autour entre 2250 et 4500 femmes (femmes non encore vaccinées et femmes qui seront amenées à faire la 3^{ème} dose début 2022).</p> <p>Environ 1/5^{ème} des femmes enceintes vaccinées aux Etats-Unis l'étaient au 1^{er} trimestre (Données CDC). Si tel est le cas dans notre population, nous attendons entre 450 et 800 femmes vaccinées au premier trimestre (période à risque maximal de FCS). Cet effectif devrait donc nous permettre d'observer une augmentation d'au minimum 3 à 5 points, par rapport à la proportion attendue d'interruption spontanée de grossesse dans la population générale.</p>
DUREE DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 5 mois Durée de la participation pour chaque sujet : au maximum 11 mois (si inclusion au début de la grossesse) Durée totale de l'étude : 18 mois au maximum (si inclusion au début de la grossesse)
LIEU DE LA RECHERCHE	Recherche à l'échelle nationale Il s'agit d'une étude par questionnaire en ligne et toutes les femmes enceintes quel que soit leur lieu de résidence et de prise en charge pourra s'inclure dans la cohorte.

RETOMBÉES ATTENDUES	<p>Améliorer les connaissances sur le déroulé des grossesses exposées aux vaccins contre la COVID 19 en obtenant une analyse descriptive de la population des femmes enceintes exposées aux vaccins contre la COVID 19 pendant leur grossesse, en France : issues de grossesse, état de santé de l'enfant et effets indésirables du vaccin chez la mère, détaillés en fonction de la période d'exposition (1er, 2nd, 3ème trimestres), du type de vaccin et du nombre de doses reçues.</p> <ul style="list-style-type: none">- Adapter le cas échéant la stratégie vaccinale ou les niveaux de conduite à tenir dans cette population.- Communication des résultats au niveau européen et internationale à l'image des CDC
----------------------------	---

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CERES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EI	Effet Indésirable
FCS	Fausse Couche Spontanée
HCL	Hospices Civils de Lyon
MFIU	Mort Fœtale In Utero
MR	Méthodologie de Référence
TEC	Technicien d'Etude Clinique

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS GENERALES	9
1.1.	Titre	9
1.2.	Identifiants du projet et historique des mises à jour	9
1.3.	Promoteur	9
1.4.	Investigateurs	10
1.4.1.	<i>Investigateur principal</i>	10
1.4.2.	<i>Investigateur associé</i>	10
1.5.	Scientifiques associés	11
1.6.	Méthodologiste - Biostatisticien.....	11
1.7.	Comités scientifique ou autre	11
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	11
2.1	Etat actuel des connaissances - Rationnel	11
2.2	Hypothèse de la recherche.....	12
2.3	Justification des choix méthodologiques.....	12
2.4	Population cible.....	12
2.5	Retombées attendues	12
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	13
3.1	Objectif principal.....	13
3.2	Objectifs secondaires.....	13
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	13
4.1	Type d'étude.....	13
4.2	Critères de jugement.....	13
4.2.1	<i>Critère de jugement principal</i>	13
4.2.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	13
5	CRITERES D'ELIGIBILITE	14
5.1	Critères d'inclusion	14
5.2	Critères de non inclusion.....	14
5.3	Modalités de recrutement et faisabilité	14
6	ORGANISATION GENERALE	14
6.1	Calendrier de l'étude	14
6.2	Schéma général et tableau récapitulatif.....	16
6.3	Règles d'arrêt temporaire ou définitif	17
7	INFORMATIONS RECUEILLIES	17
8	DEROULEMENT DE L'ETUDE	18
9	EVALUATION DE LA SECURITE	18
10	ASPECTS STATISTIQUES.....	19
10.1	Nombre de sujets nécessaires	19
10.2	Description des méthodes statistiques.....	20
10.3	Méthode de prise en compte des données manquantes	20
10.4	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse.....	20
10.5	Responsable des analyses et logiciel utilisé	20
11	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.....	20
11.1	Accès aux données	20
11.2	Documents sources.....	21
11.3	Confidentialité des données	21
12	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	21
13	CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	21
13.1	Autorités compétentes	21
13.2	Modifications substantielles.....	22
13.3	Information du patient.....	22
13.4	Déclaration de conformité.....	22
14	GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES	22
14.1	Base de données	22
14.2	Gestion des données	23

14.3	CNIL.....	23
14.4	Archivage	23
15	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	23
16	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	24
17	LISTE DES ANNEXES.....	25

1 INFORMATIONS GENERALES

1.1. Titre

Cohorte prospective de femmes enceintes vaccinées contre la Covid-19 pendant leur grossesse. COVACREG

1.2. Identifiants du projet et historique des mises à jour

Code promoteur : 69HCL21_0627

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : NCT04957953

Avis favorable du CPP OUEST III le : 11/10/2021

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
1	23/06/2021	Rédaction initiale
2	24/09/2021	Demande CPP
3	01/10/2021	Demande CPP

1.3. Promoteur

- *Identité :*

Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 Quai des Célestins
69229 LYON Cedex 02

- *Signature du protocole au nom du Promoteur :*

Alexandre PACHOT, Directeur de la Recherche en Santé
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé,
Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 52

- *Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :*

Thierry HEREMBERT
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé,
Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 70 87

- *Responsable des Affaires Réglementaires :*

Valérie PLATTNER, médecin référent
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé,
Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 40

1.4. Investigateurs

1.4.1. Investigateur principal

Judith COTTIN
Centre Régional de Pharmacovigilance
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie
Pôle de Santé Publique Les Hospices civils de Lyon
162, avenue Lacassagne
69 424 LYON Cedex 03
Téléphone : 04 72 11 94 11
Email : judith.cottin@chu-lyon.fr

1.4.2. Investigateur associé

Isabelle LACROIX
Unité "Médicaments, grossesse et allaitement"
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV),
CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, Inserm 1027
37 Allées Jules Guesde
31000 Toulouse
Téléphone : 05 61 14 59 77
Email : isabelle.lacroix@univ-tlse3.fr

1.5. Scientifiques associés

Samia SACI
Attachée de Recherche Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie
Pôle de Santé Publique
Tél. 04 72 11 94 19
samia.saci@chu-lyon.fr

1.6. Méthodologiste - Biostatisticien

- Caroline Hurault Delarue
Unité "Médicaments, grossesse et allaitement"
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV),
CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, Inserm 1027
37 Allées Jules Guesde
31000 Toulouse
Téléphone : 05 61 14 59 74
Email : caroline.delarue-hurault@univ-tlse3.fr

1.7. Comités scientifique ou autre

Les membres du comité scientifique sont : Dr. Sylvain Bouquet, Bénédicte Coulm, Dr. Sophie Gautier, Pr. Olivier Picone

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

Les femmes enceintes, en particulier celles qui présentent des comorbidités (surpoids, hypertension, diabète,...), semblent présenter 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 (1–4) . La Covid-19 est également associée à une augmentation des taux de prématurité, de mortinatalité, de décès maternels (5–8) . 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 SARS-CoV-2, et que seule 1 femme enceinte sur 4 avait eu recours à la vaccination (*Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021*).

Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes sur la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte (9–13).

Bien que les études conduites chez l'animal n'aient à ce jour pas montré de conséquences sur la reproduction ou le déroulement de la grossesse avec les différents vaccins disponibles (14–17), un risque ne peut 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, plus de 1800 femmes ayant reçu une première injection d'un vaccin à ARNm contre la Covid-19 au cours de leur grossesse sont actuellement suivies. Sur 275 femmes ayant achevé leur grossesse à ce jour, il n'a pas été mis en évidence un risque pour elles ou leur futur enfant ((9).

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. Ainsi, il est déjà possible que des femmes enceintes aient été vaccinées. La 2ème phase de vaccination, débutée en février 2021, concerne tous les personnels soignants, avec ou sans comorbidité. Depuis le 3 avril 2021, les femmes au 2nd et 3ème trimestres de grossesse font partie des populations prioritaires pour la vaccination (18) .

La création d'une cohorte prospective de femmes enceintes exposées aux vaccins COVID pendant leur grossesse permettra alors de :

- suivre pro-activement les femmes enceintes et recueillir, analyser (expertise CRPVs) et enregistrer au fil de l'eau les effets indésirables rapportés,
- recueillir toutes les informations nécessaires à l'analyse (chronologie d'exposition exacte, facteurs de risques...) et détecter le cas échéant des événements d'intérêt ou des signaux émergents permettant de prendre des mesures rapidement,
- adapter le cas échéant la stratégie vaccinale ou les niveaux de conduite à tenir dans cette population,
- ajuster la communication : en informant sur le risque ou en ayant un message sécurisant en cas de données rassurantes au regard d'une connaissance actualisée des risques
- pallier certaines limites d'une étude comparative sur la base de données médico-administratives (SNDS), rendant les 2 approches complémentaires : disponibilité des données en temps réel, répertoirer des issues de grossesses non disponibles dans le SNDS comme les fausse-couches précoces ou des informations sur des facteurs de risques importants (tabac, alcool, obésité, diabète gestationnel...), tenir compte d'évènements n'ayant pas donné lieu à des soins ou survenus en ambulatoire ou chez les nouveau-nés ne séjournant pas en néonatalogie.

2.2 Hypothèse de la recherche

NA

2.3 Justification des choix méthodologiques

Bien que les études menées chez l'animal n'aient pas montré de conséquences sur la reproduction ou le déroulement de la grossesse (14–17), les données disponibles chez la femme enceinte exposée aux vaccins contre la COVID 19 sont actuellement limitées (9–13).

Nous avons choisi de constituer une cohorte de femmes enceintes vaccinées pendant leur grossesse pour permettre un suivi en temps réel des effets indésirables potentiels des vaccins Covid19.

Cette cohorte permettra de surveiller certains évènements comme les fausse-couches précoces (non repérables dans le SNDS) ou des informations sur des facteurs de risques importants (tabac, alcool, obésité, diabète gestationnel...), et mesurer précisément les périodes d'exposition durant la grossesse ainsi que la durée et l'intensité des effets indésirables (comme la fièvre).

Cette étude permettra d'enrichir les connaissances sur ces vaccins chez la femme enceinte : évaluer les risques d'interruptions spontanées de grossesse, décrire en temps réel les effets indésirables chez les femmes enceintes et décrire les issues de grossesses et les nouveau-nés.

2.4 Population cible

La population cible est représentée par les femmes enceintes vaccinées contre la COVID 19 au cours de leur grossesse.

En France, environ 900 000 femmes débutent une grossesse chaque année.

2.5 Retombées attendues

- Améliorer les connaissances sur le déroulé des grossesses exposées aux vaccins contre la COVID 19 en obtenant une analyse descriptive de la population des femmes enceintes exposées aux vaccins contre la COVID

19 pendant leur grossesse, en France : issues de grossesse, état de santé de l'enfant et effets indésirables du vaccin chez la mère, détaillés en fonction de la période d'exposition (1er, 2nd, 3ème trimestres), du type de vaccin et du nombre de doses reçues.

- Adapter le cas échéant la stratégie vaccinale ou les niveaux de conduite à tenir dans cette population.
- Communication des résultats au niveau européen et internationale à l'image des CDC

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les effets indésirables de la vaccination contre la Covid 19 sur la femme enceinte, sur les issues de grossesses et sur les nouveau-nés par la constitution d'une cohorte de femmes enceintes exposées pendant leur grossesse

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

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

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Type d'étude

L'étude COVACPREG est une cohorte prospective non interventionnelle nationale dont le recrutement se fera en ligne grâce à des auto-questionnaires.

4.2 Critères de jugement

4.2.1 Critère de jugement principal

Pour répondre à l'objectif principal, les critères sont :

- Taux et types d'effets indésirables survenus après vaccination chez les femmes enceintes vaccinées contre la COVID 19 pendant la grossesse
- Issues de grossesse incluant les fausses couches spontanées (FCS), les morts fœtales in utero (MFIU), les accouchements avec enfant mort-né.
- Taux de malformation
- Caractéristiques des nouveau-nés (poids, taille, malformations...)

4.2.2 Critères de jugement secondaires

Pour répondre aux objectifs secondaires, les critères de jugement secondaire sont :

- Caractéristiques des patientes (âge, antécédents...)
- Caractéristiques de l'exposition (nom du vaccin, nombre d'injection, période de grossesse lors de la vaccination)
- Caractéristiques des effets indésirables observés chez la femme enceinte (organe cible, délai de survenue...)
-

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion

- Patiente âgée de 18 ans et plus,
- Enceinte au moment de la vaccination,
- Vaccinée contre la COVID-19 pendant la grossesse,
- N'ayant pas exprimé d'opposition à l'inclusion dans la cohorte

5.2 Critères de non inclusion

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

5.3 Modalités de recrutement et faisabilité

Le recrutement sera réalisé en ligne directement par la patiente avec le formulaire d'accord de la patiente dont le lien est sur la fiche d'information. Par la suite l'ARC de l'étude enverra par mail les liens vers les différents auto-questionnaires. L'information de l'existence de l'étude aux patientes se fera via les centres de vaccination, les maternités, les CRPVs et les sites internet des HCL et de l'ANSM.

Après accord de la patiente, un identifiant unique lui sera attribué et un lien vers le formulaire d'inclusion (sans données nominatives mais avec son identifiant) sera envoyé par mail à la patiente pour remplissage en ligne par cette dernière afin de récupérer des informations sur l'actuelle grossesse, les antécédents médicaux et gynécologiques de la patiente puis sur les éventuels effets indésirables et l'issue de grossesse. En cas d'impossibilité de remplir la fiche d'inclusion en ligne, la patiente complètera un formulaire papier qui lui sera envoyé par l'ARC de l'étude par mail. Les patientes ne pourront être incluses que si la date d'inclusion précède la date de survenue d'un évènement indésirable (sur le déroulement de la grossesse ou l'issue).

Afin de compléter ce recrutement et notamment de pouvoir inclure des patientes vaccinées alors que la grossesse n'était pas connue au moment de la vaccination, une incitation à l'information de ces femmes enceintes de l'existence de la cohorte Covacpreg sera faite, selon les régions :

- auprès des services de maternité publics et privés, notamment par l'intermédiaire des réseaux de périnatalité et des ARS
- auprès des médecins par l'intermédiaire des URML et des collèges de spécialité en gynécologie et obstétrique.

Si nous considérons que 20% des femmes enceintes ou futures femmes enceintes ne sont pas encore vaccinées (taux de femmes en âge de procréer non vaccinées en population générale), nous espérons inclure entre 2250 à 4500 femmes (femmes non encore vaccinées et femmes qui seront amenées à faire la 3^{ème} dose début 2022).

6 ORGANISATION GENERALE

6.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion : 5 mois

Durée de la participation pour chaque patiente : au maximum 11 mois (si inclusion au début de la grossesse)

Durée totale de l'étude : 18 mois

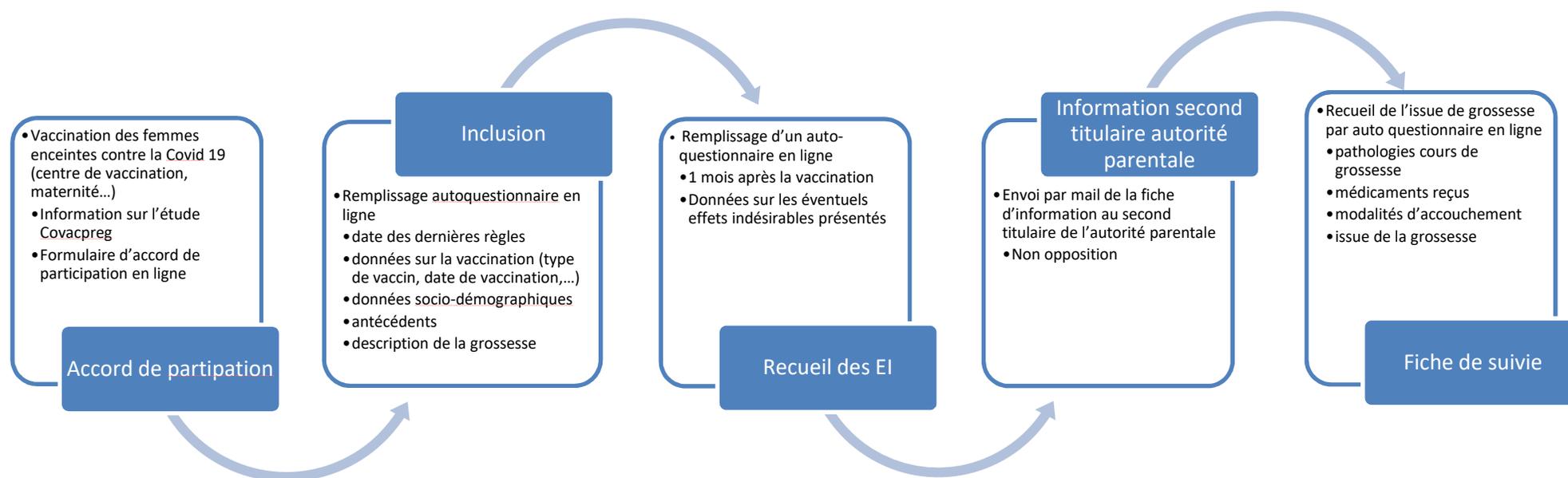
Début des inclusions : 3^e trimestre 2021

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer sans délai le CPP de la date effective de démarrage de l'étude (date effective de démarrage = date d'inclusion du premier patient).

La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur au CPP dans un délai de 90 jours. La date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, au terme défini dans le protocole.

6.2 Schéma général et tableau récapitulatif

Schéma de l'étude



6.3 Règles d'arrêt temporaire ou définitif

- *Arrêt de participation d'une personne à la recherche :*

Les sujets pourront demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à se justifier, et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

- *Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :*

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours au CPP.

7 INFORMATIONS RECUEILLIES

Note d'information et Fiche d'accord de participation à l'étude de la patiente

Cette fiche d'accord remplie en ligne comprend les noms, prénoms, mois et année de naissance. Cette fiche sert d'accord de participation à l'étude. Elle est accompagnée d'une note d'information.

La fiche d'accord est en annexe 1.

Fiche d'inclusion

Cette fiche comprend la date des dernières règles, des données sur la vaccination (type de vaccin, date de vaccination, 1ère ou 2ème injection...), les données socio-démographiques de la femme enceinte, les antécédents médico-chirurgicaux et gynéco-obstétricaux, une description de la grossesse en cours, les médicaments consommés par la patiente pendant sa grossesse....

Un lien pour compléter cette fiche en ligne (avec l'identifiant unique) sera adressé à chaque femme incluse ayant donné son accord de participation.

Cette fiche est en annexe 2.

Fiche de recueil d'effet indésirable

Il s'agit du formulaire Cerfa n° 10011*07 de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament. Le lien pour remplir cette fiche en ligne sera adressé à chaque patiente, 1 mois après la vaccination. Elle pourra compléter cette fiche après chaque dose de vaccin si elle présente un effet indésirable. Cette fiche comprend des données sur les effets indésirables présentés (date de survenue, gravité, description...).

Cette fiche est en annexe 3.

Fiche de suivi

Cette fiche comprend les données relatives aux pathologies survenues en cours de grossesse, les médicaments reçus, la survenue d'une infection à COVID-19 confirmée par un test PCR (symptomatique ou asymptomatique/variants), des informations sur les modalités d'accouchement, sur l'issue de la grossesse (naissance, interruption). En amont de l'envoi du lien vers cette fiche, une information sera transmise auprès du second titulaire de l'autorité parentale. En l'absence d'opposition, des données sur le nouveau-né seront recueillies (sexe, taille, poids, périmètre crânien, Apgar, malformation, pathologie néonatale..)

Cette fiche est en annexe 4.

8 DEROULEMENT DE L'ETUDE

- Information de la mise en place de cette étude :

L'information se fera directement auprès de la patiente *via* principalement le site internet du promoteur et le site de l'ANSM avec un relai par les représentants des parties prenantes.

L'information des professionnels de santé vaccinant et des centres de vaccination de la mise en place de cette cohorte et du suivi actif de pharmacovigilance se fera par l'intermédiaire des ARS et des réseaux de périnatalité de chaque région. Ces acteurs seront également informés de ce suivi actif de pharmacovigilance *via* les ordres des pharmaciens et médecins généralistes et collèges nationaux des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes, et le site de l'ANSM.

Tout ce processus de diffusion se fait par courriel des investigateurs et les partenaires.

- Inclusion des patientes

Les patientes qui acceptent de se faire vacciner pourront être informées directement sur les différents sites internet partenaires et par les professionnels de santé vaccinant ou assurant le suivi de leur grossesse pour être incluses dans l'étude. L'information pourra aussi être réalisée directement par un CRPV à l'occasion du signalement spontané d'une grossesse ou d'une demande d'évaluation du risque avant ou après vaccination par la patiente ou son professionnel de santé. En cas d'accord, elles rempliront un formulaire avec leur état civil et leurs coordonnées (adresse email pour envoyer les formulaires en ligne). Ces fiches seront complétées par les patientes elles-mêmes en ligne (WEPI) , application développée par Epiconcept qui est agréé hébergeur de données de santé.

La fiche d'accord sera extraite par l'ARC de l'étude (localisé aux Hospices de Lyon) puis immédiatement supprimée de WEPI. Les données nominatives seront transférées sur une table de correspondance qui contiendra uniquement l'ensemble des données recueillies dans le formulaire d'accord et leur numéro d'anonymisation et sera détenue par les seuls investigateurs. Le numéro d'anonymisation et un lien vers le formulaire d'inclusion seront alors transmis à la patiente par mail qui remplira la fiche d'inclusion en ligne en précisant ce numéro.

- Suivi des effets indésirables

Environ un mois après chaque injection de vaccin ou après l'inclusion dans la cohorte, les patientes seront contactées afin de recueillir des informations sur les éventuels effets indésirables liés à la vaccination (fièvre, impact potentiel sur la grossesse...).

Les effets indésirables du vaccin seront recueillis sur une fiche de déclarations (annexe 3), saisis en ligne par la patiente et s'ils sont graves et/ou inattendus seront adressés au CRPV du lieu de résidence de la patiente pour être analysés et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les effets indésirables marquants seront immédiatement signalés à l'ANSM.

- Suivi des issues de grossesse

Environ dans les 2 mois suivant la date prévue de l'accouchement, des informations seront recueillies sur l'évolution de la grossesse (accouchement, FCS, ...) et le nouveau-né (terme, poids, malformations, manifestations néonatales). Ce recueil d'information sera réalisé en ligne par la patiente elle-même. Concernant les données du nouveau-né, une information préalable par mail auprès de l'éventuel second titulaire de l'autorité parentale sera effectuée afin de s'assurer de sa non-opposition au recueil des données.

9 EVALUATION DE LA SECURITE

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit.

D'après l'article L1123-10, les dispositions relatives aux vigilances de chaque produit ou pratique faisant l'objet de la recherche sont applicables.

L'investigateur devra déclarer au CRPV du lieu de résidence de la patiente pour être analysés et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

D'après l'article L1413-14, tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé.

Les événements indésirables sanitaires sont à signaler sur le portail de signalement des événements indésirables sanitaires : www.signalement-sante.gouv.fr

10 ASPECTS STATISTIQUES

10.1 Nombre de sujets nécessaires

Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative.

Nous avons réalisé un calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans le cadre de cette étude, sur la base d'une comparaison d'une proportion observée d'interruption spontanée de grossesse (dans l'étude Covacpreg) à une proportion théorique (dans la population générale).

Ainsi, avec un risque de première espèce de 5%, une puissance de 80%, pour un test unilatéral, une proportion théorique de 15% de fausses couches spontanées et une proportion observée de :

- 17% (+2 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 2042 ;
- 18% (+3 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 922 ;
- 20% (+5 points), le nombre total de sujets nécessaires est de 342.

Si nous considérons que 20% des femmes enceintes ou futures femmes enceintes ne sont pas encore vaccinées (taux de femmes en âge de procréer non vaccinées en population générale), nous espérons inclure entre 2250 à 4500 femmes (femmes non encore vaccinées et femmes qui seront amenées à faire la 3^{ème} dose début 2022).

Environ 1/5^{ème} des femmes enceintes vaccinées aux Etats-Unis l'étaient au 1^{er} trimestre (Données CDC). Si tel est le cas dans notre population, nous attendons entre 450 et 800 femmes vaccinées au premier trimestre (période à risque maximal de FCS). Cet effectif devrait donc nous permettre d'observer une augmentation d'au minimum 3 à 5 points, par rapport à la proportion attendue d'interruption spontanée de grossesse dans la population générale.

Parmi les potentiels effets indésirables, et d'après le suivi de pharmacovigilance des vaccins chez la femme enceinte dont sont chargés les 2 investigateurs de Covacpreg (12), nous envisageons de notamment surveiller les effets de type « interruptions de grossesse » ou encore « contractions utérines ». Les événements thromboemboliques font partie des effets surveillés en population générale. Le risque thromboembolique étant augmenté pendant la grossesse, il nous semble essentiel de suivre également de près ces événements.

Compte-tenu d'un taux d'interruption spontanée de grossesse de 15% en population générale, l'objectif d'inclure entre 2250 et 4500 femmes sur la durée de l'étude semble correct.

Environ 1/5^{ème} des femmes enceintes vaccinées aux Etats-Unis l'étaient au 1^{er} trimestre (Données CDC). Si tel est le cas dans notre population (femmes vaccinées ignorant leur grossesse ou femmes ayant débuté une grossesse entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose), nous attendons entre 450 et 800 femmes vaccinées au premier trimestre et donc entre 67 et 120 fausses couches spontanées. Concernant l'incidence des événements thromboemboliques, chez les femmes enceintes non vaccinées, celle-ci est très faible et se situe autour de 0,1 à 0,3% (19) (13). Nous attendons donc autour de 8 événements si nous incluons 4 000 femmes enceintes.

Un excès potentiel de certains de ces types d'évènement d'intérêt nous conduirait à alerter les autorités de santé.

10.2 Description des méthodes statistiques

Analyse descriptive de la population : issues de grossesse, état de santé de l'enfant et effets indésirables du vaccin chez la mère, détaillés en fonction de la période d'exposition (1er, 2nd, 3ème trimestres), du type de vaccin et du nombre de doses reçues.

L'analyse des données sera descriptive :

- * Description des femmes vaccinées (nombre, caractéristiques sociodémographiques, antécédents, médicaments et substances consommés en cours de grossesse...)
- * Description de l'exposition (nom du vaccin, nombre d'injection, période de grossesse lors de la vaccination)
- * Description des effets indésirables survenus après vaccination dans cette population
- * Description des issues de grossesse (naissance, FCS, MFIU...)
- * Description des nouveau-nés (poids, taille, malformations...)

Les taux d'incidence des différents effets indésirables suite à la vaccination (et de leurs intervalles de confiance à 95%) seront également calculés et notamment :

- * Calcul du taux d'interruption spontanée de grossesse
- * Calcul du taux de malformation congénitale

Les analyses seront présentées en fonction de la période d'exposition et du type de vaccin.

10.3 Méthode de prise en compte des données manquantes

Le data scientist effectuera le contrôle qualité des données en fin de période de recueil. En cas d'ambiguïtés, d'incohérences ou de données manquantes, les patientes seront contactées par téléphone par l'ARC pour compléter ou préciser les données.

Le data scientist réalisera des tests de cohérence informatisés pour relever d'éventuelles incohérences. Les données feront l'objet d'une revue globale à l'issue de laquelle la population d'analyse sera définie.

La base de données finalisée et anonymisée sera sauvegardée

10.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

10.5 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Le responsable des analyses est Mme Caroline Hurault-Delarue, Biostatisticienne/méthodologiste. L'analyse des données se fera sous SAS (version 9.4).

11 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

11.1 Accès aux données

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ;

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

11.2 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

11.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Les données personnelles (nom, prénom et coordonnées) des personnes concernées seront sur une table de correspondance accessible uniquement par les investigateurs. Cette table sera sauvegardée dans un lieu séparé de la table contenant les informations médicales relevant du secret médical collectées dans le cadre de cette étude.

Les sujets seront enregistrés selon les modalités de codage suivant :

- Numéro d'anonymisation attribué de façon aléatoire

12 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

13 CONSIDERATIONS ETHIQUES

13.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information, le cahier de recueil de données de l'étude et le cas échéant le(s) questionnaire(s) seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes OUEST III. La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise aux Hospices Civils de Lyon.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP.

13.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

13.3 Information du patient

Les patientes seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information remis aux patientes. L'accord de la femme enceinte sera recueilli par l'investigateur avant le début de la recherche. L'éventuel second titulaire de l'autorité parentale sera informé avant le recueil de données concernant le nouveau-né, afin de lui permettre de s'opposer à celui-ci.

13.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

14 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

14.1 Base de données

Les données seront saisies par les femmes enceintes directement sur *WEPI*, application développée par Epiconcept qui est agréé hébergeur de données de santé.

La fiche d'accord, une fois complétée par la femme enceinte, sera extraite par l'ARC de l'étude (localisé aux Hospices de Lyon) puis immédiatement supprimée de *WEPI*. Les données nominatives seront transférées sur une table de correspondance qui contiendra uniquement l'ensemble des données recueillies dans la fiche d'accord et leur numéro d'anonymisation et sera détenue par les seuls investigateurs. L'ARC aura accès à cette table puisqu'il sera chargé d'envoyer par mail aux patientes les liens vers les différentes fiches pour le recueil de données. Il contactera également les femmes par mail pour compléter les données manquantes.

Les données d'inclusion, sur les effets indésirables puis sur les issues de grossesse et état de santé des enfants seront saisis et conservés sur *WEPI*.

A la fin des inclusions et du recueil des données, les données seront extraites et la base de données finale anonymisée ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication.

Toutes les informations requises par le protocole seront consignées dans la base de données finale anonymisée.

Cette base finale sera uniquement accessible par les investigateurs ainsi que l'ARC et le biostatisticien.

14.2 Gestion des données

Le recueil et la saisie des données seront faits par les patientes elle-même *via* Internet à l'aide du logiciel WEPI.

Le data scientist effectuera le contrôle qualité des données. En cas d'ambiguïtés, d'incohérences ou de données manquantes, les patientes seront contactées par mail par l'ARC pour compléter ou préciser les données.

En fin de recueil, les données anonymes seront extraites de WEPI et la base de données sera gelée.

14.3 CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette «Méthodologie de Référence ».

14.4 Archivage

Pour toutes les recherches sur la personne humaine, la durée de conservation est de 15 ans.

Les documents suivants sur CD avec mot de passe dans les locaux sécurisés seront archivés par le(s) centres investigateurs jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information
- Données individuelles
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le promoteur conserve la totalité des documents de l'étude :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information (trames)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

15 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord de l'investigateur associé. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

16 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 26 juin 2020;69(25):769-75.
2. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 9 mai 2020;10.1111/aogs.13901.
3. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2 janv 2021;e2208.
4. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier A-G, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2020;223(5):764-8.
5. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 31 mars 2021;
6. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 19 avr 2021;193(16):E540-8.
7. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1 sept 2020;370:m3320.
8. Melo GC de, Araújo KCGM de. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2020;36(7):e00087320.
9. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 21 avr 2021;
10. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine [Internet].* 7 sept 2021 [cité 17 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21011919>
11. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med.* 8 sept 2021;0(0):null.
12. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2021;58(3):450-6.
13. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, Naleway AL, Cheetham TC, Lipkind HS, et al. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring. *J Pediatr.* août 2017;187:234-239.e4.
14. DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>

15. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
16. FRANCISCO EM. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
17. CZARSKA-THORLEY D. COVID-19 Vaccine Moderna [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
18. dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf
19. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 27 nov 2018;2(22):3317-59.

17 LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'accord de participation à l'étude

Annexe 2 : Fiche d'inclusion

Annexe 3 : Fiche de recueil d'effet indésirable

Annexe 4 : Fiche de suivi