
Rapport étude COVACPREG

*Analyse intermédiaire :
données au 8 juin 2022*



Par Caroline HURAUULT-DELARUE, Dr Judith COTTIN, Dr Isabelle LACROIX
Avec l'aide de Hadjer AMEUR et Nassima PADELLI pour le recueil des données

Etude financée par

Table des matières

| | |
|---|----|
| 1. Objectif | 3 |
| 2. Méthode | 3 |
| 2.1 Type d'étude..... | 3 |
| 2.2 Schéma d'étude..... | 3 |
| 2.3 Critères d'éligibilité | 4 |
| 2.4 Définitions des évènements étudiés dans l'analyse intermédiaire | 5 |
| 2.5 Analyse des données | 6 |
| 3. Résultats de l'analyse intermédiaire | 8 |
| 3.1 Période d'étude | 8 |
| 3.2 Population | 8 |
| 3.3 Description de la vaccination | 8 |
| 3.4 Caractéristiques des grossesses | 10 |
| 3.5 Caractéristiques des nouveau-nés | 11 |
| 3.6 Description des évènements d'intérêt | 11 |
| ❖ Interruptions de grossesse | 11 |
| ❖ Prématurité | 15 |
| ❖ Petit poids de naissance | 15 |
| ❖ Malformations congénitales majeures..... | 16 |
| ❖ Synthèse des issues de grossesse..... | 18 |

1. Objectif

Objectif principal de l'étude :

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 de l'étude :

- 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

L'objectif de cette analyse intermédiaire est de décrire la prévalence des :

- **interruptions de grossesse, et plus particulièrement des fausses couches spontanées,**
- **accouchements prématurés,**
- **petits poids de naissance,**
- **malformations congénitales majeures.**

2. Méthode

2.1 Type d'étude

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

2.2 Schéma d'étude

Suite au remplissage du formulaire d'accord de participation par les patientes, ces dernières ont été sollicitées en vue du remplissage de 3 questionnaires :

- Questionnaire d'inclusion,
- Questionnaire relatif aux effets indésirables,
- Questionnaire relatif à l'issue de la grossesse.

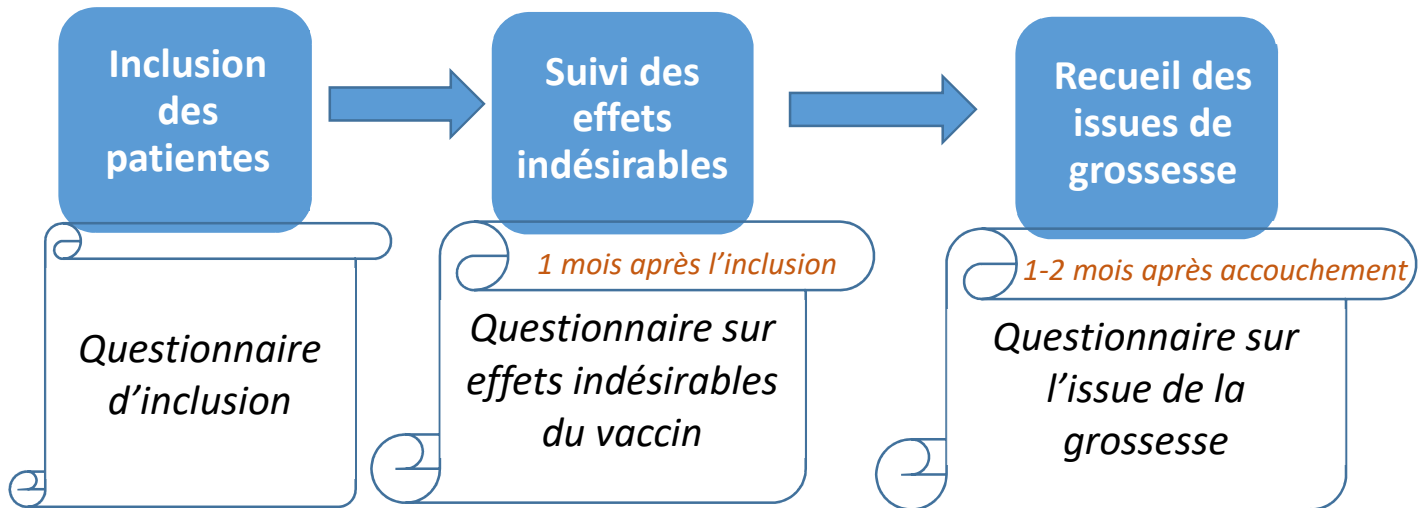


Figure 1 : Schéma d'étude

2.3 Critères d'éligibilité

➤ Critères d'inclusion

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

➤ 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) antérieur à la date d'inclusion,
- Patiente sous tutelle ou curatelle.

2.4 Définitions des évènements étudiés dans l'analyse intermédiaire

Les définitions des évènements étudiés dans le cadre de cette analyse intermédiaire sont décrites ci-dessous :

➤ *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 22SA),
- Mort In Utero (MIU) (terme supérieur ou égal à 22SA),
- 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, [32SA-36SA]),
- *La grande prématurité* correspondant à une naissance intervenant entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA (6 mois à 7 mois de grossesse, [28SA-32 SA]),
- *La très grande prématurité* pour les naissances intervenant avant 28 semaines, soit en deçà de 6 mois de grossesse ([22SA-28SA]).

➤ *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 détectées chez le fœtus et/ou le nouveau-né, classées dans le chapitre Q00-Q99 « Malformations congénitales et anomalies chromosomiques » de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10), ont été identifiées. Le classement en « mineur » ou « majeur » de la malformation détectée est 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>).

2.5 Analyse des données

➤ *Analyse descriptive*

Lors de l'analyse descriptive, les caractéristiques suivantes ont été étudiées :

- Caractéristiques des patientes (âge, antécédents...)
- Caractéristiques de l'exposition (nom du vaccin, nombre d'injections, période de grossesse lors de la vaccination)
- Caractéristiques des effets indésirables observés chez la femme enceinte (organe cible, délai de survenue...)
- 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.
- RCIU (poids fœtal estimé ou circonférence abdominale inférieurs au 10^e centile de la population pour un âge gestationnel donné, en raison d'un processus pathologique)
- Taux de malformations
- Caractéristiques des nouveau-nés (poids, taille, malformations...)

➤ *Calcul de prévalence et comparaison avec les données de la littérature*

Suite à la description de la population d'étude et des évènements cités ci-dessus, un calcul de prévalence a été réalisé.

Dans un premier temps, le dénominateur utilisé pour le calcul de prévalence correspond à l'effectif de la population pour laquelle nous possédons l'information concernant l'évènement étudié.

Dans un second temps, le dénominateur utilisé pour le calcul de prévalence correspond à l'effectif de la population de femmes vaccinées au cours de la période à risque pour l'évènement étudié à savoir :

- Fausse couche spontanée : avant 22SA
- Prématurité : à partir de 22 SA
- Petit poids de naissance : 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de grossesse
- Malformations congénitales : 1^{er} trimestre de grossesse*

** Lors de la description des malformations en fonction du trimestre de vaccination contre la Covid-19 (Table 7), les expositions au cours de l'organogénèse (vaccination entre la date de conception et 56 jours de grossesse) ont été précisées.*

Les prévalences de ces événements observés dans la cohorte ont été comparées aux prévalences de la population générale grâce à des tests du Chi2 de conformité. Ces résultats doivent toutefois être considérés avec précaution dans la mesure où il s'agit d'une analyse intermédiaire.

Les trimestres de grossesse ont été définis de la façon suivante :

- 1er trimestre de grossesse (T1) : prescriptions entre les 2^{ème} et 15^{ème} SA
- 2ème trimestre de grossesse (T2) : prescriptions entre les 16^{ème} et 28^{ème} SA
- 3ème trimestre de grossesse (T3) : prescription entre la 29^{ème} SA et la date d'accouchement

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels de traitement de données SAS® et R (pour les tests de Chi2 de conformité).

3. Résultats de l'analyse intermédiaire

3.1 Période d'étude

La fin des inclusions dans l'étude COVACPREG a eu lieu le 2 mai 2022. Cette analyse intermédiaire concerne les données recueillies au 8 juin 2022. A ce jour, l'ensemble des données relatives aux issues de grossesse n'a pu être recueilli car certaines femmes n'avaient pas encore accouché.

3.2 Population d'étude

Les données de 1 148 grossesses exposées au vaccin de la Covid-19 ont pu être analysées. Parmi elles, au 8 juin 2022, les issues de 643 grossesses étaient connues et correctement documentées (soit 56 % de la population d'étude).

3.3 Description de la vaccination

L'ensemble des femmes incluses (N=1148) ont été vaccinées contre la Covid-19 au cours de la grossesse (critère d'inclusion de l'étude), majoritairement au cours du 2nd trimestre de grossesse. En effet, nous pouvons noter que près de 2/3 des femmes ont reçu au moins une dose au cours du 2nd trimestre de grossesse. La répartition par trimestre de grossesse est présentée ci-dessous :

Table 1 Vaccination contre la Covid-19 en fonction du trimestre de grossesse

| <i>Trimestre de grossesse</i> | Effectif | % (N=1148) |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Trimestre 1 | 260 | 22,7 % |
| Trimestre 2 | 715 | 62,3 % |
| Trimestre 3 | 406 | 35,4 % |

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

En d'autres termes, 45 % des femmes ont été vaccinées contre la Covid-19 uniquement au 2^{ème} trimestre de grossesse (une ou plusieurs doses au cours de ce trimestre) et 20 % uniquement au 3^{ème} trimestre de grossesse. Les différents profils de vaccination sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Table 2 Profils de vaccination contre la Covid-19 en fonction des trimestres de grossesse

| <i>Trimestre de grossesse</i> | Effectif | % (N=1148) |
|---|-----------------|-----------------------|
| Trimestre 2 | 517 | 45,0% |
| Trimestre 3 | 230 | 20,0% |
| Trimestre 1 | 173 | 15,1% |
| Trimestre 2 – Trimestre 3 | 141 | 12,3% |
| Trimestre 1 – Trimestre 2 | 52 | 4,5% |
| Trimestre 1 – Trimestre 3 | 30 | 2,6% |
| Trimestre 1 – Trimestre 2 – Trimestre 3 | 5 | 0,5% |

Au sein des grossesses pour lesquelles l'issue était connue au moment de l'analyse intermédiaire (N=643), la répartition par trimestre de grossesse est la suivante :

Table 3 Vaccination Covid-19 en fonction du trimestre de grossesse
(pour les grossesses dont l'issue est connue)

| <i>Trimestre de grossesse</i> | Effectif | % (N=643) |
|-------------------------------|-----------------|----------------------|
| Trimestre 1 | 116 | 18,0 % |
| Trimestre 2 | 423 | 65,8 % |
| Trimestre 3 | 246 | 38,3 % |

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

Au total, les 1148 femmes se sont vues administrées 1830 doses de vaccin contre la Covid-19 au cours de la grossesse, dont plus de 80 % de vaccin Comirnaty° (Pfizer). Les différents vaccins se répartissent de la façon suivante :

Table 4 Vaccination Covid-19 en fonction du trimestre de grossesse

| <i>Spécialité du vaccin Covid19</i> | Effectif | % (N=1830) |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Comirnaty° (Pfizer) | 1492 | 81,5 % |
| Spikevax° (Moderna) | 227 | 12,5 % |
| Vaxzevria° (Astrazeneca) | 10 | 0,5 % |
| Spécialité inconnue | 101 | 5,5 % |

3.4 Caractéristiques des grossesses

Les caractéristiques des 643 grossesses, pour lesquelles nous avons réceptionné les données sur l'issue de grossesse, sont décrites ci-dessous (Table 5). Parmi ces grossesses, 11 (1,7 %) sont des grossesses multiples.

Table 5 : Pathologies maternelles et évènements en cours de grossesse

| | Effectif | % |
|---|----------|--------|
| <i>Pathologies maternelles en cours de grossesse</i> | | |
| Hypertension artérielle (n=513) | 31 | 6,0 % |
| Diabète (n=640) | 96 | 15,0 % |
| Infection (n=636) | 34 | 5,3 % |
| <i>Evènements en cours de grossesse</i> | | |
| Retard de croissance intra-utérin (n=637) | 17 | 2,7 % |
| Menace d'accouchement prématuré (n=632) | 48 | 7,6 % |

Le « n » entre parenthèses correspond à l'effectif de femmes pour lesquelles la donnée est disponible.

Parmi les 643 grossesses, 5 n'ont pas été menées à terme (soit 0,8 %) et 638 ont mené à la naissance d'au moins un enfant né vivant.

3.5 Caractéristiques des nouveau-nés

Les données de 645 enfants nés vivants sont disponibles (absence de données concernant certains jumeaux). Les caractéristiques de ces nouveau-nés sont présentées ci-dessous.

Table 6 Caractéristiques des nouveau-nés

| <i>Caractéristiques des nouveau-nés</i> | COVACPREG | |
|---|------------------|---------------------|
| | Moyenne | ± écart type |
| Poids (N=624) | 3345,5 | ±494,3 |
| Taille (N=630) | 49,7 | ±2,5 |
| Périmètre crânien (N=501) | 34,6 | ±2,0 |
| | Effectif | % |
| Petit poids de naissance (<2500g) (N=624) | 27 | 2,7 % |
| Prématurité (N=611) | 27 | 4,4 % |
| Prématurité moyenne [32SA-36SA] | 26 | 4,3 % |
| Grande prématurité [28SA-32 SA] | 1 | 0,1 % |
| Très grande prématurité [22SA-28SA] | 0 | 0 % |
| Sexe masculin (N=637) | 323 | 50,7 % |
| Pathologie à la naissance (N=625) | 26 | 4,2 % |
| APGAR ≤7 à 1 min (N=511) | 48 | 9,4 % |
| APGAR ≤7 à 5 min (N=511) | 14 | 2,7 % |

Le « N » entre parenthèses correspond à l'effectif de femmes pour lesquelles la donnée est disponible.

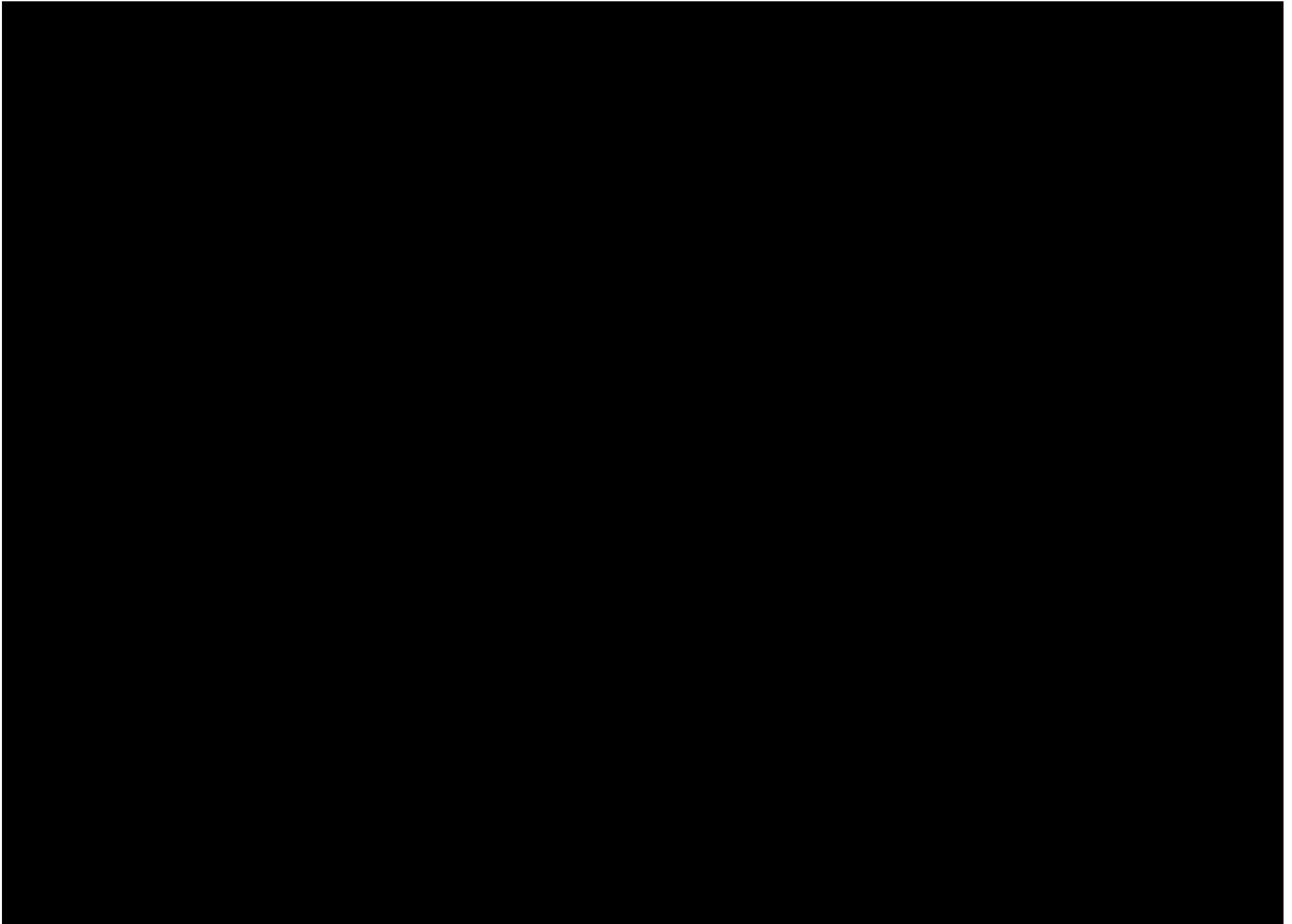
3.6 Description des évènements d'intérêt

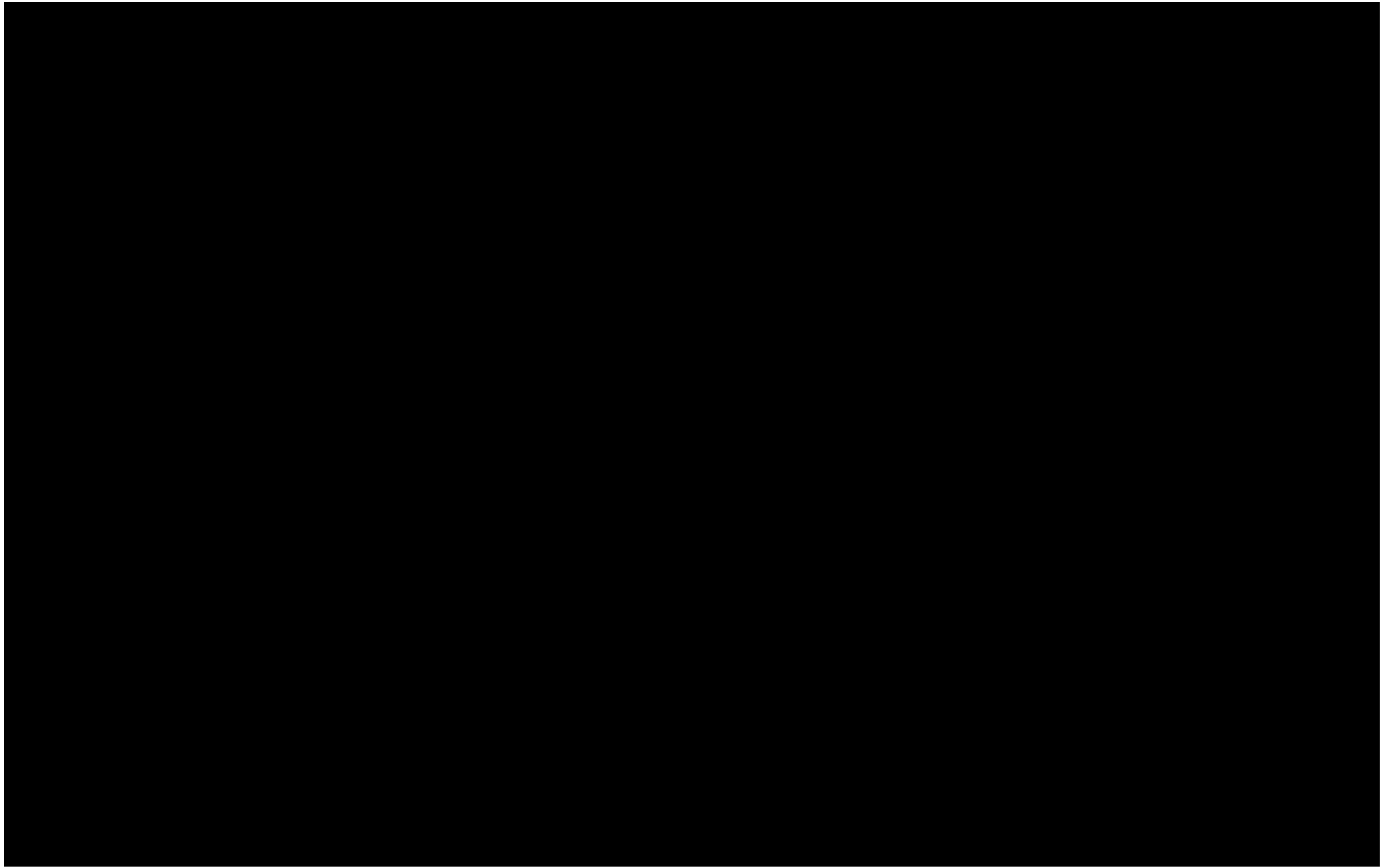
❖ Interruptions de grossesse

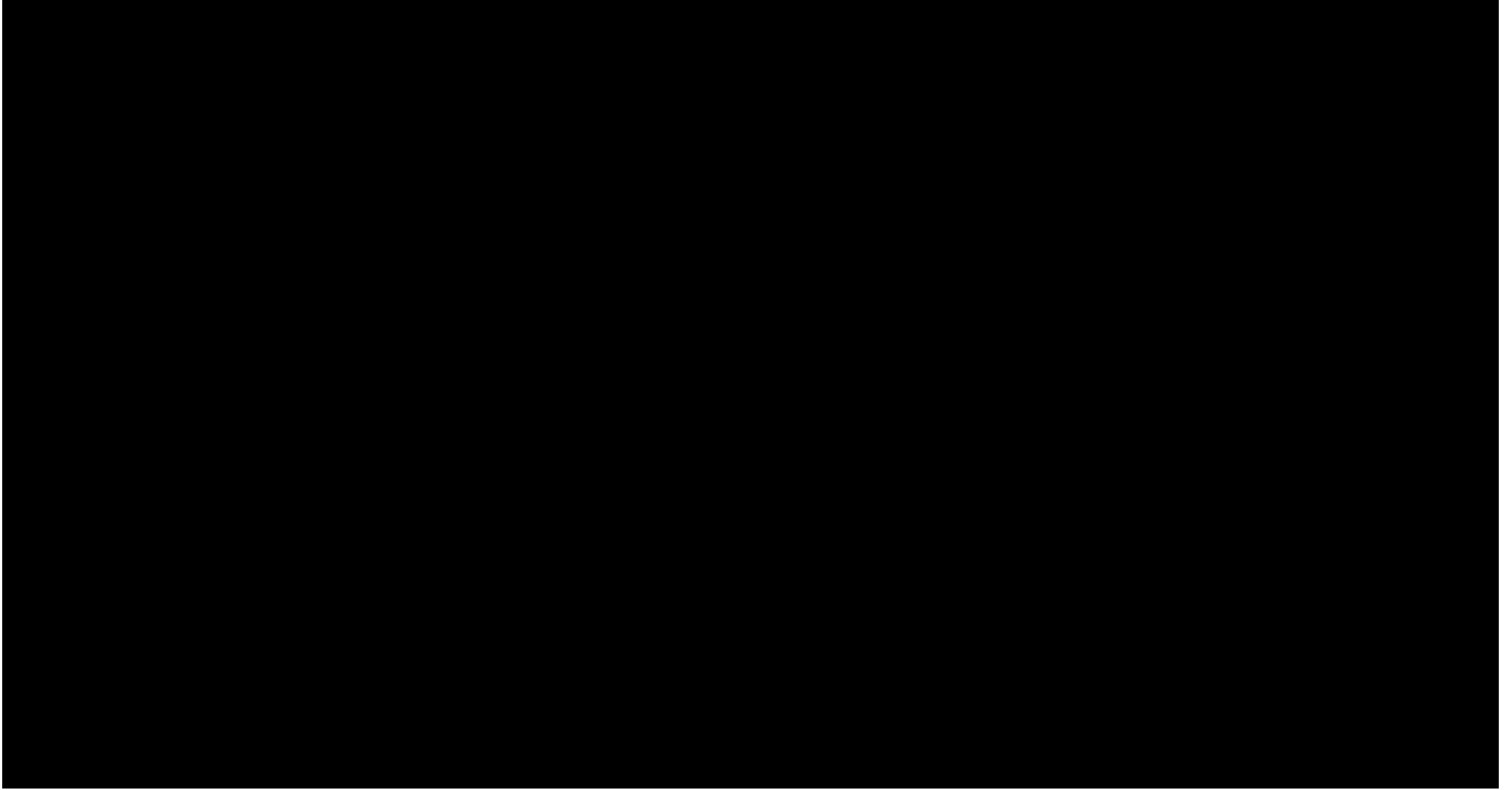
Les 5 interruptions de grossesse se caractérisent de la façon suivante :

- 3 fausses couches spontanées (FCS),
- 1 interruption médicale de grossesse (IMG),
- 1 mort fœtale in utero (MFIU).

La chronologie de ces grossesses et de la vaccination contre la Covid-19 est représentée ci-dessous :







Lorsque nous considérons les cas de FCS suite à une exposition au vaccin contre la Covid-19 avant 22 SA (période à risque), nous observons une prévalence de FCS de 0,9 % (3 cas de fausse couche spontanée sur 330 grossesses ayant reçu le vaccin avant 22 SA pour lesquelles nous connaissons l'issue de grossesse). La prévalence de cet événement dans la population générale est de 15,0 % (*Source : Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Quenby S, et al. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1658-1667.*).

La prévalence de FCS n'apparaît pas comme significativement plus élevée dans la population de femmes vaccinées contre la Covid-19 que dans la population générale ($p < 0,0001$).

❖ Prématurité

Globalement, au sein de la population, 24 grossesses ont donné lieu à des naissances prématurées (durée de grossesse < 37SA), soit 4,0 % des grossesses.

Lorsque nous considérons les cas d'accouchements prématurés suite à une exposition au vaccin contre la Covid-19 après 22SA (période à risque), nous observons une prévalence d'accouchement prématuré de 5,6 % (24 sur 430 grossesses ayant reçu le vaccin après 22 SA pour lesquelles nous connaissons l'issue de grossesse). En France, en 2016, le taux de prématurité était de 6,0 % (*Source : enquête périnatale de 2016, résultats disponibles sur http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf*) et de 7,3 % selon la source Audipog.

La prévalence d'accouchement prématuré dans la population de femmes vaccinées contre la Covid-19 n'apparaît pas comme significativement plus élevée que celle retrouvée en dans la population de l'enquête périnatale ($p = 0,52$).

❖ Petit poids de naissance

Globalement, 2,7 % des enfants sont nés avec un petit poids de naissance (poids < 2500g). Deux enfants avaient un poids inférieur à 1500g.

Lorsque nous considérons les cas de petit poids de naissance suite à une exposition au vaccin contre la Covid-19 au cours du 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de grossesse (période à risque), nous observons une prévalence de petit poids de naissance de 4,6 % (27 cas de petit poids de naissance sur 582 grossesses ayant reçu le vaccin au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de grossesse pour lesquelles nous connaissons l'issue de grossesse). En France, en 2016, le taux d'enfants avec petit poids de naissance était de 5,7 % (*Source : enquête périnatale de 2016, résultats disponibles sur http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf*).

La prévalence de petit poids de naissance dans la population de femmes vaccinées contre la Covid-19 n'apparaît pas comme significativement plus élevée qu'en population générale ($p=0,27$).

❖ Malformations congénitales majeures

Au sein de la population des 638 grossesses, 14 nouveau-nés ou fœtus porteurs de malformations congénitales majeures (selon la classification EUROCAT) ont été identifiés (2,2 %). Ces cas sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Table 7 Description des malformations congénitales majeures et trimestre de vaccination

| | Code CIM-10 | Effectif | Trimestre(s) de vaccination |
|--|-----------------|-----------|-----------------------------|
| Malformations congénitales majeures | Q00-Q99 | 14 | |
| <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) |
| Colobome paupière et 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>2</i> | |
| Coarctation de l'aorte | Q25.1 | 1 | TRIM1 (ORGANOGENESE) |
| Sténose pulmonaire | Q22.1 | 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 de l'appareil urinaire</i> | <i>Q60- Q64</i> | <i>3</i> | |
| Agénésie rénale | Q60.2 | 1 | TRIM2 |
| Bifidité rénale gauche | Q63.8 | 1 | TRIM2 et TRIM3 |
| Duplication rénale | Q62.5 | 1 | TRIM2 et TRIM3 |
| <i>Malformations congénitales du système ostéo-articulaire et des muscles</i> | <i>Q65- Q79</i> | <i>4</i> | |
| Pieds bots varus équins bilatéraux | Q66.0 | 1 | TRIM2 |
| Craniosténose | Q75.0 | 1 | TRIM1 et TRIM3 |
| Luxation congénitale de hanche | Q65.2 | 1 | TRIM2 |
| Diagnostic génétique de dystrophie thoracique de jeune sans étroitesse 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 | | 1 | TRIM1 |
| Situs inversus abdominale incomplet et double discordance cardiaque | Q89.3 | 1 | TRIM1 (ORGANOGENESE) |

Ainsi, lorsque nous considérons les cas de malformations suite à une exposition au vaccin contre la Covid-19 au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (période à risque), nous observons une prévalence de malformations majeures de 4,3 % (5 cas de malformations majeures sur 116 grossesses ayant reçu le vaccin au cours du 1^{er} trimestre de grossesse pour lesquelles nous connaissons l'issue de grossesse) ; la prévalence de cet événement dans la population française (sur les départements couverts par les registres de malformations congénitales participant à EUROCAT), sur la période 2015 à 2019, a été estimée à 3,4 % (Source : EUROCAT , https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat-data/prevalence_en).

La prévalence de malformations congénitales dans la population de femmes vaccinées contre la Covid-19 n'apparaît pas comme significativement plus élevée par rapport à celle retrouvée en population générale (p=0,60).

❖ Synthèse des issues de grossesse

En conclusion, cette analyse intermédiaire des données de l'étude COVACPREG n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'interruptions de grossesse, d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance et de malformation congénitale majeure suite à une vaccination contre la Covid-19 au cours de la grossesse.

Un tableau de synthèse de ces données est présenté ci-dessous.

Table 8 Synthèse des prévalences observées des issues de grossesse dans COVACPREG et comparaison avec les données de la population générale

| <i>Evénements</i> | COVACPREG | Population générale | P (tests du Chi2 de conformité) |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|--|
| Interruptions de grossesse | 0,9 % | 15,0 % | <0,0001 |
| Prématurité | 5,6 % | 6,0 % | 0,52 |
| Petit poids de naissance | 4,6 % | 5,7 % | 0,27 |
| Malformations congénitales majeures | 4,3 % | 3,4 % | 0,60 |