

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
----------------------------	---