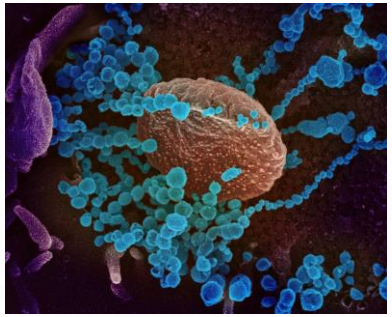


IMPACT DE L'INFECTION SARS-COV-2 (COVID-19) SUR LA MORBIDITÉ DES FINS DE GROSSESSE ET DES ACCOUCHEMENTS DE JANVIER À JUIN 2020 EN FRANCE

SYLVIE EPELBOIN, JULIE LABROSSE, JACQUES DE MOUZON, CLAIRE DE VIENNE, FABIENNE PESSIONE

GROUPE DE TRAVAIL « SANTÉ DE LA MÈRE ET DE L'ENFANT APRÈS AMP »

M. BERGÈRE, M. BOYER J. DE MOUZON, C. DEVIENNE, EPELBOIN S , P. FAUQUE, P. JONVEAUX, L. HESTER, J. LABROSSE, R. LEVY, N. SERMONDADE, F. PESSIONE

agence de la biomédecine

BICHAT Centre de Fertilité

http://fertilite-bichat.aphp.fr

Université Paris Diderot — Université de Paris

Assistance Publique Hôpitaux de Paris — www.aphp.fr

CONTEXTE - OBJECTIFS

- LES RISQUES DE MORBIDITÉS MATERNELLES ASSOCIÉS À LA COVID-19 DES FEMMES ENCEINTES RESTENT ENCORE MAL CONNUS.
- LES DONNÉES ISSUES DES ÉPIDÉMIES DE MERS-COV ET SARS-COV SUGGÈRENT UNE AUGMENTATION DES COMPLICATIONS MATERNO-FŒTALES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ATTEINTES.
- L'OBJECTIF DE CETTE ÉTUDE ÉTAIT D'ESTIMER CES RISQUES CHEZ LES FEMMES AYANT ACCOUCHÉ EN FRANCE DE JANVIER À JUIN 2020, PRÉSENTANT OU NON UNE INFECTION PAR LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 (COVID-19)

METHODOLOGIE-SOURCE DE DONNÉES

- ÉTUDE NATIONALE PROSPECTIVE DE COHORTE
- SOURCE DE DONNÉES :
  - DONNÉES D'HOSPITALISATION DU PMSI DE L'ANNÉE 2020.
  - *DU FAIT DE L'ABSENCE DE LIEN ENTRE LES FEMMES ET LES NAISSANCES, IL N'A PAS ÉTÉ POSSIBLE D'ANALYSER LA MORBIDITÉ PÉRINATALE EN FONCTION DU STATUT VIRAL DES FEMMES*
- COMPARAISON DES RISQUES DE MORBIDITÉS MATERNELLES DES FEMMES INFECTÉES PAR LE CORONAVIRUS AVANT OU PENDANT L'ACCOUCHEMENT PAR RAPPORT AUX FEMMES AYANT ACCOUCHÉ PENDANT LA MÊME PÉRIODE SANS HOSPITALISATION POUR COVID-19

POPULATION

- INCLUSION: TOUS LES ACCOUCHEMENTS JANVIER -JUIN 2020, >=22 SA, Y COMPRIS IMG >=22SA (IDENTIFIÉS PAR L'ENREGISTREMENT D'UN ACTE D'ACCOUCHEMENT)

- INFECTION PAR SARS-COV-2:
  - LE GROUPE DE FEMMES INFECTÉES-SRAS V2 A ÉTÉ IDENTIFIÉ PAR UNE HOSPITALISATION AVEC CODE D'INFECTION AVÉRÉE OU POSSIBLE, AUTOUR DE L'ACCOUCHEMENT
  - *LA COURTE PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE DÉTERMINE UNE CONTAMINATION AU COURS DU 3ÈME TRIMESTRE*

VARIABLES ÉTUDIÉES

- 1/LES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

  - AGE
  - PRIMIPARITÉ (*CODAGE ISSU DES ACTES D'ACCOUCHEMENT*)
  - DÉPENDANCE TABAGIQUE (*NOTÉE AU MOINS UNE FOIS AU COURS DES HOSPITALISATIONS DE 2020*)
  - OBÉSITÉ (*NOTÉE AU MOINS UNE FOIS AU COURS DES HOSPITALISATIONS DE 2020*)
  - ATCD D'HTA
  - ATCD DE DIABÈTE
  - GROSSESSE ISSUE DE FIV

VARIABLES ÉTUDIÉES (2)

2/MORBIDITÉS MATERNELLES

- THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE, EMBOLIE OBSTÉTRICALE
- TROUBLES VASCULAIRES : PRÉÉCLAMPSIE/ÉCLAMPSIE, HTA GESTATIONNELLE
- DIABÈTE GESTATIONNEL
- ANOMALIES DU LIQUIDE AMNIOTIQUE : HYDRAMNIOS, OLIGOAMNIOS, INFECTION
- RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES
- ANOMALIES PLACENTAIRES : PLACENTA PRÆVIA, HÉMATOME RÉTROPLACENTAIRE
- HÉMORRAGIE PRÉCÉDANT L'ACCOUCHEMENT, HÉMORRAGIES DE LA DÉLIVRANCE

3/ PRÉMATURITÉ, SPONTANÉE OU INDUITE: TOTALE< 37SA, GRANDE ET TRÈS GRANDE PRÉMATURITÉ (28-31 SA ET 22-27 SA)

4/ IMG >=22 SA OU MIU-MORT-NÉS (NON INDUITS)

5/ TAUX DE CÉSARIENNE

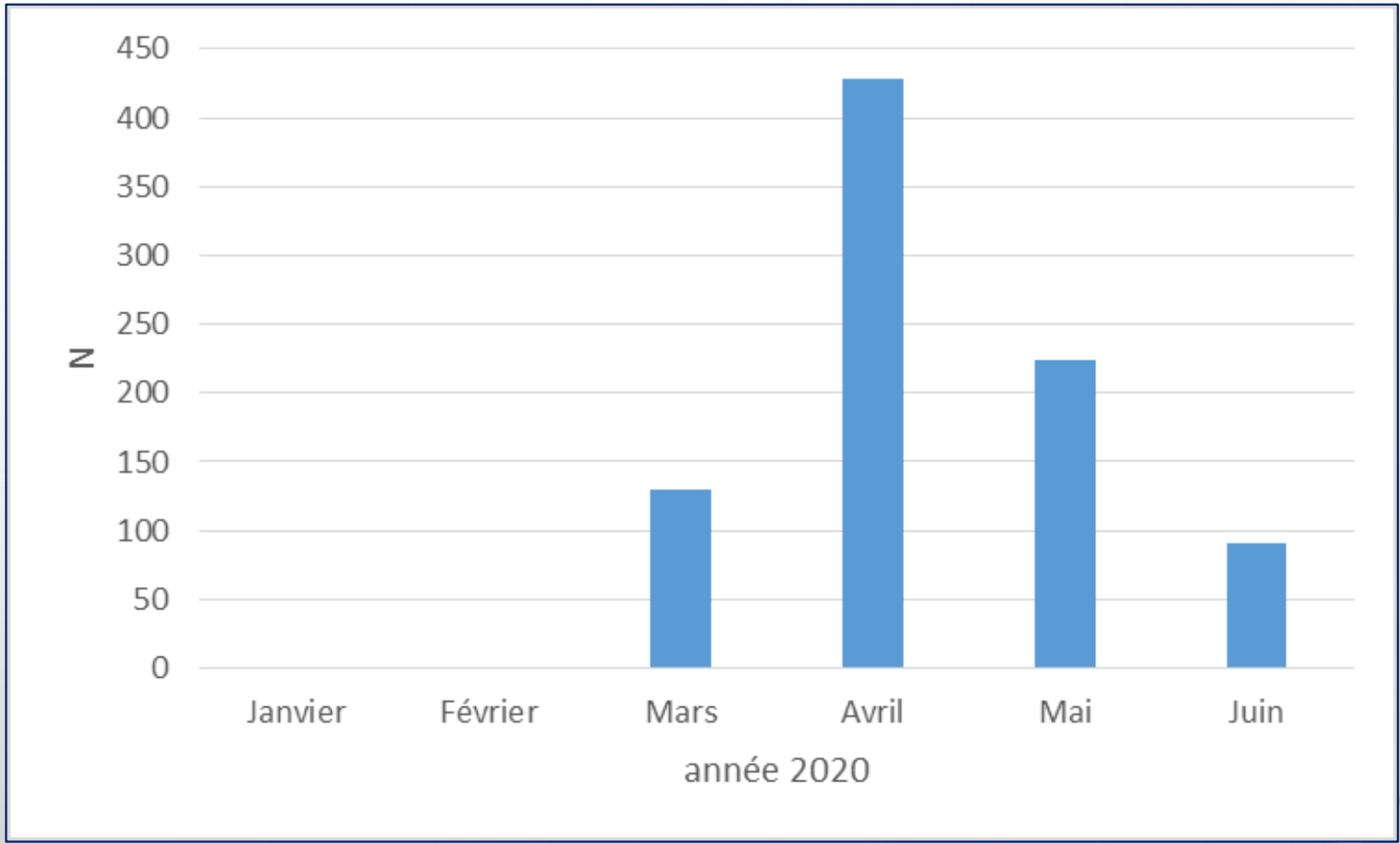
4/SOUFFRANCE (DÉTRESSE) FŒTALE

ANALYSE STATISTIQUE

- L'UTILISATION DE LA BASE NATIONALE DU PMSI NE PERMET PAS DE PUBLIER DES EFFECTIFS INFÉRIEURS À 10.
- LES RISQUES DE TROUBLES VASCULAIRES GESTATIONNELS ONT ÉTÉ ÉTUDIÉS DANS LA POPULATION DES FEMMES SANS ATCD D'HTA, DE MÊME QUE LES RISQUES DE DIABÈTE GESTATIONNEL ONT ÉTÉ ÉTUDIÉS DANS LE GROUPE DES FEMMES SANS ATCD DE DIABÈTE.
- LES RISQUES DE MORBIDITÉS MATERNELLES EN PRÉSENCE D'INFECTION VIRALE ONT ÉTÉ ANALYSÉS AVEC UN MODÈLE DE RÉGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIÉE AJUSTÉ SUR LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES, Y COMPRIS L'ORIGINE DE LA GROSSESSE.

RÉSULTATS

- **244 645** ACCOUCHEMENTS INCLUS DANS L'ANALYSE, PARMI LESQUELS **874 (0,36%)** FEMMES INFECTÉES COVID-19
- **5832** ACCOUCHEMENTS ISSUS DE FIV, DONT **16 (0,27%)** FEMMES INFECTÉES COVID-19
- MOINS DE 10 ENFANTS SONT NÉS AVEC UN DIAGNOSTIC D'INFECTION SARS-COV-2



CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES

- LES FEMMES INFECTÉES PAR COVID-19 ÉTAIENT **(+)**
  - PLUS ÂGÉES (31,1 ± 5,9 *VS* 30,5 ± 5,4 ANNÉES, P<0,001)
  - PLUS SOUVENT OBÈSES (0,69% *VS* 0,33%, P<0,001)
  - AVEC GROSSESSE MULTIPLE (0,74% *VS* 0 ,35% ; P<0,001)
  - ANTÉCÉDENT D'HTA (0,87% *VS* 0,35%, P<0,001)
  - **MOINS SOUVENT**
    - PRIMIPARES (39,1% VS 42,8%, P=0,03)
    - TABAGIQUES (2,5% VS 4,8%, P<0,01)
  - LE RISQUE D'INFECTION N'ÉTAIT PAS AUGMENTÉ EN CAS DE FIV (0,27% *VS* 0,36%, *P*=0,28)

	Toutes		**COVID-19**				**p**
			No		**Yes**		
	N=244 645	*%*	**N=243 771**	**%**	**N=874**	**%**	
Age MY			30,5 (std=5,4)		31,1 (std=5,9)		**0,0015**
>= 40 ans	*12088*	*4,94*	12023	4,93	65	*7,44*	**0.0006**
Dépendance tabac	*11807*	*4,83*	11785	4,83	22	2,52	**0. 0014**
Obesité	*20722*	*8,47*	20579	8,44	143	16,36	**<.0001**
Hypertension	*1958*	*0,8*	1941	0,8	17	1,95	**0,0001**
Diabete	*1834*	*0,75*	1823	0,75	11	1,26	0,081
Primiparité	*104650*	*42,78*	104308	42,79	342	39,13	**0,029**
Grossesse multiple	*4332*	*1,77*	4300	1,76	32	3,66	**<.0001**
Conception FIV	*5832*	*2,38*	5816	2,39	16	1,83	0,28

IMG >= 22 SA ET MIU / MORT-NÉ NON INDUIT

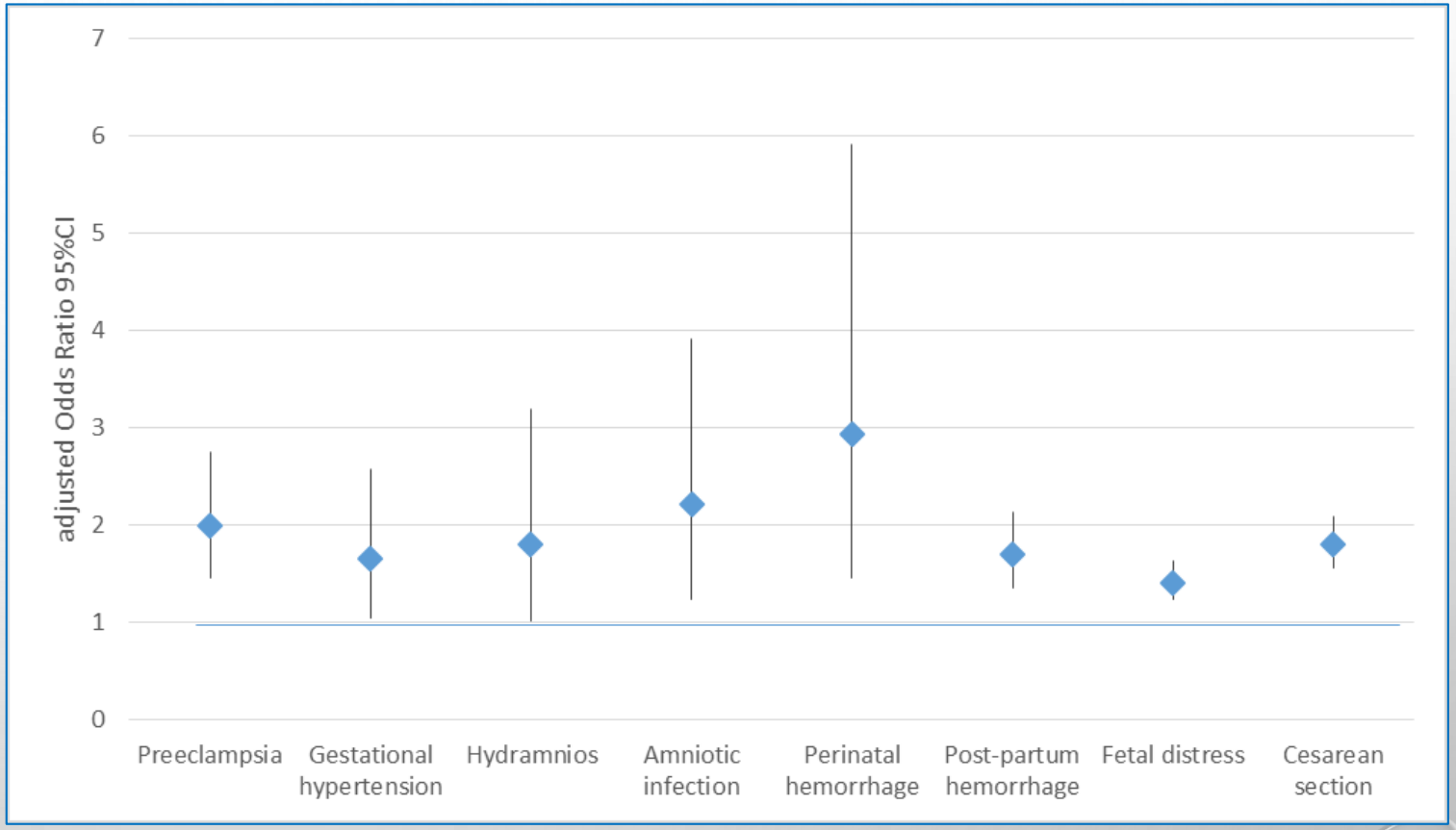
- LA FRÉQUENCE DES IMG >=22 SA ÉTAIT DE 0,41% DANS L'ENSEMBLE DE LA POPULATION. IL N'Y AVAIT PAS D'AUGMENTATION DU RISQUE DANS LE GROUPE DES FEMMES INFECTÉES (0.46%)

- LA FRÉQUENCE DES ACCOUCHEMENTS AVEC MIU /MORT-NÉ NON INDUIT ÉTAIT DE 0,54% DANS L'ENSEMBLE DE LA POPULATION. LE RISQUE ÉTAIT AUGMENTÉ DANS LE GROUPE COVID-19 (1,14% VS 0,53%, P=0,014), MAIS LE RISQUE N'ÉTAIT PAS SIGNIFICATIF EN ANALYSE MULTIVARIÉE (OR AJUSTÉ = 1,60, [0,94-2,72], P=0,084)

MORBIDITÉS MATERNELLES

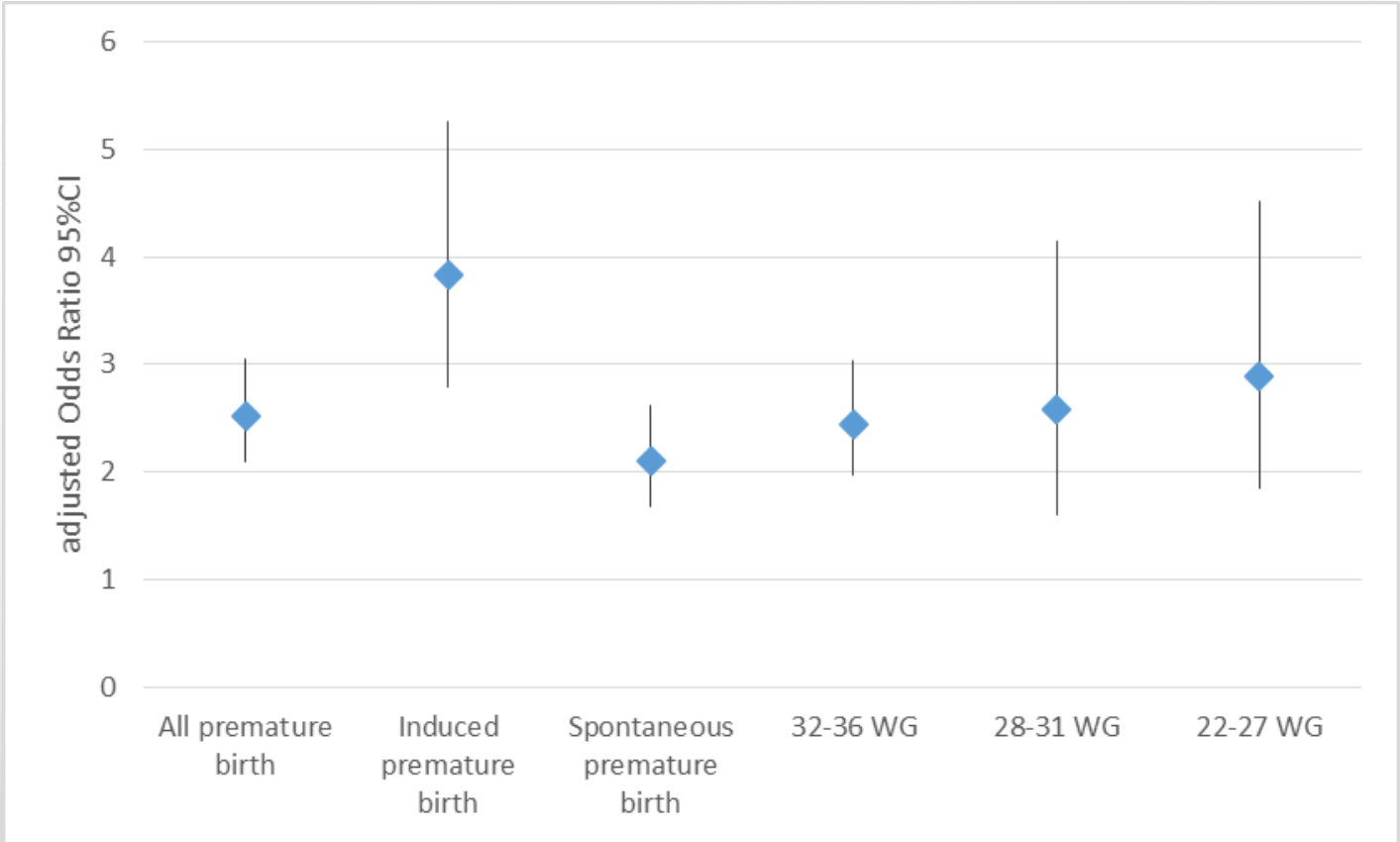
En analyse univariée et multivariée, les risques significativement augmentés dans le groupe COVID-19 vs groupe non infectées étaient:

- Prééclampsie/ éclampsie : OR ajusté = 2,0, IC95%95% [1,5-2,8]
- HTA gestationnelle : OR ajusté = 1,7, IC95%95% [1,1-2,6]
- Hydramnios : OR ajusté = 1,8, IC95%95% [1,01-3,2]
- Infection du liquide amniotique : OR ajusté = 2,2, IC95%95% [1,2-3,9]
- Hémorragie pendant le travail : OR ajusté = 2,9, IC95%95% [1,5-5,9]
- Hémorragie du post partum : OR ajusté = 1,7, IC95%95% [1,4-2,1]
- Détresse fœtale pendant le travail : OR ajusté = 1,4, IC95%95% [1,2-1,6]



PRÉMATURITÉ

- LA FRÉQUENCE DES ACCOUCHEMENTS PRÉMATURÉS ÉTAIT DE 7,1% (N=17361) DANS L'ENSEMBLE DE L'ÉCHANTILLON, 5,5% (N=13 448) DE 32 À 36 SA, 0,8% (N=1966) DE 28 À 31 SA ET 0,8% (N=1947) DE 22 À 27 SA
- EN ANALYSE MULTIVARIÉE, LE RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ÉTAIT SIGNIFICATIVEMENT AUGMENTÉ DANS LA COVID-19 (OR=2,5 [2,1-3,5]),
- Y COMPRIS POUR LA GRANDE PRÉMATURITÉ 28-31SA (OR = 2,6 [1,6-4,2])
- OU TRÈS GRANDE PRÉMATURITÉ 22-27SA (OR = 2,9 [1,9-4,5]).
- LE RISQUE ÉTAIT AUGMENTÉ TANT POUR LA PRÉMATURITÉ
  - INDUITE (OR = 3,8 [2,8-5,3]), QUE
  - SPONTANÉE (OR = 2,1 [1,7-2,6]).



CÉSARIENNE

- LA FRÉQUENCE DES ACCOUCHEMENTS PAR CÉSARIENNE ÉTAIT DE 20,3% (N=49585) DANS L'ENSEMBLE DE L'ÉCHANTILLON

- EN ANALYSE MULTIVARIÉE, LE RISQUE DE CÉSARIENNE ÉTAIT SIGNIFICATIVEMENT AUGMENTÉ DANS LE GROUPE DES FEMMES COVID-19 (16,7% VS 7,1%, OR AJUSTÉ = 1,8 IC95% [1,6-2,1]).

MORBIDITÉ MATERNELLE

	COVID-19				Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	No		Yes							
	N=243 771	%	N=874	%	adj.OR	CI 95%	p	adj.OR	CI 95%	p
Prééclampsie	5451	2,2	42	4,8	**2,28**	1,67-3,11	<.0001	**2,00**	1,46-2,75	**<.0001**
HTA gestationnelle	3094	1,3	20	2,3	**1,91**	1,22-2,98	0,0044	**1,65**	1,05-2,58	**0,03**
Diabète gestationnel	29251	12,0	139	15,9	**1,40**	1,17-1,68	0,0003	**1,18**	0,98-1,42	**0,088**
Hydramnios	8530	3,5	41	4,7	**1,36**	0,99-1,86	0,0558	**1,31**	0,95-1,79	**0,098**
Placenta praevia	-		-		**1,21**	0,58-2,56	0,6126	**1,20**	0,57-2,53	**0,63**
HRP	-		-		**1,31**	0,54-3,17	0,544	**1,26**	0,52-3,04	**0,61**
Infection amniotique	1360	0,6	12	1,4	**2,48**	1,40-4,40	0,0019	**2,21**	1,24-3,92	**0,007**
Prématurité<37WG	17215	7,06	146	16,70	**2,64**	2,21-3,16	<.0001	**2,52**	2,09-3,05	**<.0001**
32-36	13342	5,47	106	12,13	**2,48**	2,02-3,04	<.0001	**2,45**	1,98-3,04	**<.0001**
28-31	1947	0,80	19	2,17	**3,04**	1,92-4,80	<.0001	**2,58**	1,60-4,15	**<.0001**
22-27	1926	0,79	21	2,40	**3,39**	2,19-5,25	<.0001	**2,89**	1,85-4,52	**<.0001**
Induite	3367	1,38	47	5,38	**4,34**	3,23-5,84	<.0001	**3,83**	2,79-5,26	**<.0001**
Spontanée	13848	5,68	99	11,33	**2,23**	1,80-2,75	<.0001	**3,00**	1,68-2,62	**<.0001**
Hémorragie anté/per-partum					**3,11**	1,55-6,27	0,0015	**2,94**	1,46-5,92	**0,003**
Hémorragie Post-partum	13874	5,7	87	10,0	**1,83**	1,47-2,29	<.0001	**1,70**	1,36-2,13	**<.0001**
Césarienne	49297	20,22	288	32,95	**1,94**	1,69-2,24	<.0001	**1,80**	1,56-2,09	**<.0001**
Souffrance foetale	63426	26,0	288	33,0	**1,40**	1,21-1,61	<.0001	**1,41**	1,23-1,63	**<.0001**

- : N de cas <10;

CONFRONTATION A LA LITTÉRATURE

- BMJ SEPTEMBRE 2020

DATA SOURCES

Medline, Embase, Cochrane database, WHO COVID-19 database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang databases from 1 December 2019 to 26 June 2020, along with preprint servers, social media, and reference lists.

STUDY SELECTION

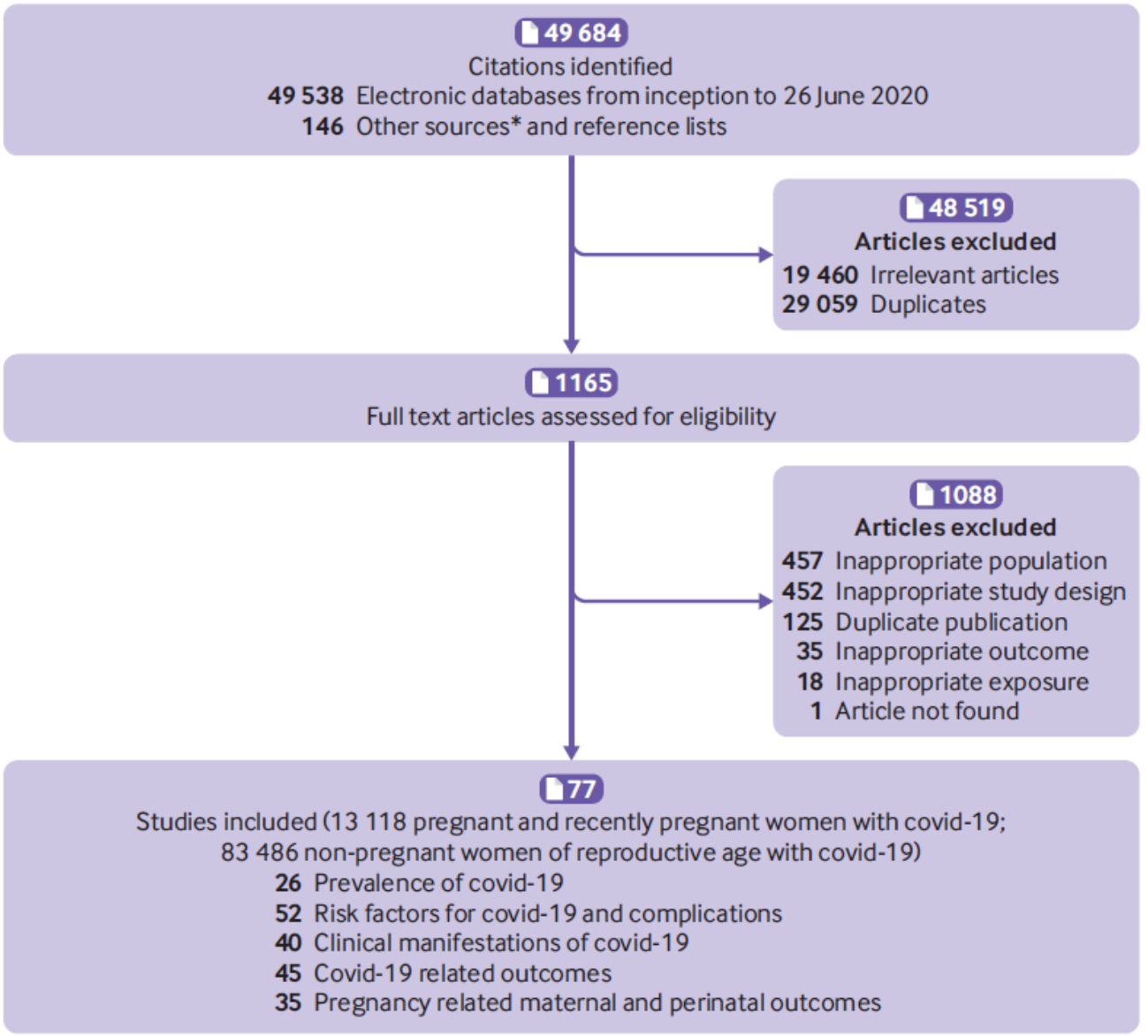
Cohort studies reporting the rates, clinical manifestations (symptoms, laboratory and radiological findings), risk factors, and maternal and perinatal outcomes in pregnant and recently pregnant women with suspected or confirmed covid-19.

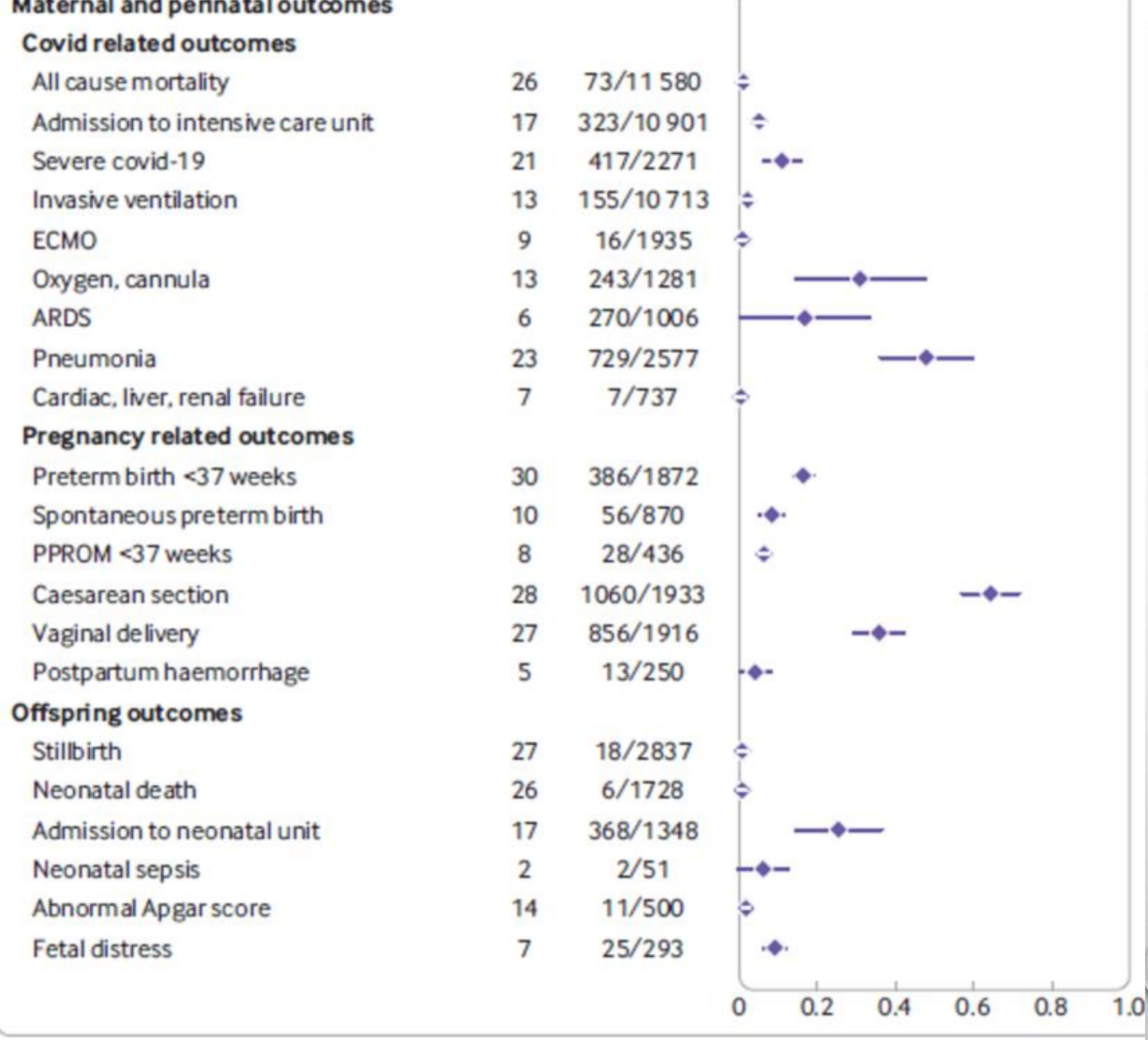
Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis

John Allotey,[1,2] Elena Stallings,[3,4] Mercedes Bonet,[5] Magnus Yap,[6] Shaunak Chatterjee,[6] Tania Kew,[6] Luke Debenham,[6] Anna Clavé Llavall,[6] Anushka Dixit,[6] Dengyi Zhou,[6] Rishab Balaji,[6] Siang Ing Lee,[1] Xiu Qiu,[7,8,9] Mingyang Yuan,[1,7] Dyuti Coomar,[1] Madelon van Wely,[10] Elizabeth van Leeuwen,[11] Elena Kostova,[10] Heinke Kunst,[12,13] Asma Khalil,[14] Simon Tiberi,[12,13] Vanessa Brizuela,[5] Nathalie Broutet,[5] Edna Kara,[3] Caron Rahn Kim,[5] Anna Thorson,[5] Olufemi T Oladapo,[5] Lynne Mofenson,[15] Javier Zamora,[3,4,16] Shakila Thangaratinam,[2,17] for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium

Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis

John Allotey,[1,2] Elena Stallings,[3,4] Mercedes Bonet,[5] Magnus Yap,[6] Shaunak Chatterjee,[6] Tania Kew,[6] Luke Debenham,[6] Anna Clavé Llavall,[6] Anushka Dixit,[6] Dengyi Zhou,[6] Rishab Balaji,[6] Siang Ing Lee,[1] Xiu Qiu,[7,8,9] Mingyang Yuan,[1,7] Dyuti Coomar,[1] Madelon van Wely,[10] Elizabeth van Leeuwen,[11] Elena Kostova,[10] Heinke Kunst,[12,13] Asma Khalil,[14] Simon Tiberi,[12,13] Vanessa Brizuela,[5] Nathalie Broutet,[5] Edna Kara,[3] Caron Rahn Kim,[5] Anna Thorson,[5] Olufemi T Oladapo,[5] Lynne Mofenson,[15] Javier Zamora,[3,4,16] Shakila Thangaratinam,[2,17] for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium





Maternal and perinatal outcomes in pregnant and recently pregnant women with covid-19

In pregnant and recently pregnant women with covid-19 the rate of overall preterm birth was 17% (95% confidence interval 13% to 21%; 30 studies, 1872 women) and of spontaneous preterm birth was 6% (3% to 9%; 10 studies, 870 women) (fig 3). In pregnant and recently pregnant women with covid-19 compared with pregnant and recently pregnant women without the disease, the odds of any preterm birth (3.0, 95% confidence interval 1.15 to 7.85; 2 studies, 339 women) were higher, but no differences were observed in other maternal outcomes (table 1). Eighteen stillbirths (27 studies; 2837 offspring) and six neonatal deaths (26 studies; 1728 neonates) occurred among pregnant and recently pregnant women with covid-19, resulting in negligible risks (fig 3). Overall, 25% (95% confidence interval 14% to 37%; 17 studies, 1348 women) of neonates born to women with covid-19 were admitted to the neonatal unit (fig 3), with a higher risk of admission (odds ratio 3.13, 95% confidence interval 2.05 to 4.78; 1 study, 1121 neonates) than those born to mothers without the disease in one study with historical controls. No differences were observed for other perinatal outcomes. Appendix 9 provides the rates of covid-19 related and pregnancy related outcomes for the individual studies

BMJ: first published as 10.1136/bmj.m3320 on 1 September 2020. Download

Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis

John Allotey,[1,2] Elena Stallings,[3,4] Mercedes Bonet,[5] Magnus Yap,[6] Shaunak Chatterjee,[6] Tania Kew,[6] Luke Debenham,[6] Anna Clavé Llavall,[6] Anushka Dixit,[6] Dengyi Zhou,[6] Rishab Balaji,[6] Siang Ing Lee,[1] Xiu Qiu,[7,8,9] Mingyang Yuan,[1,7] Dyuti Coomar,[1] Madelon van Wely,[10] Elizabeth van Leeuwen,[11] Elena Kostova,[10] Heinke Kunst,[12,13] Asma Khalil,[14] Simon Tiberi,[12,13] Vanessa Brizuela,[5] Nathalie Broutet,[5] Edna Kara,[3] Caron Rahn Kim,[5] Anna Thorson,[5] Olufemi T Oladapo,[5] Lynne Mofenson,[15] Javier Zamora,[3,4,16] Shakila Thangaratinam,[2,17] for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium

Pregnant and recently pregnant women with covid-19 diagnosed in hospital are less likely to manifest symptoms of fever and myalgia than non-pregnant women of reproductive age and might be at increased risk of admission to an intensive care unit

Risk factors for severe covid-19 in pregnancy include increasing maternal age, high body mass index, and pre-existing comorbidities

Pregnant women with covid-19 are more likely to experience preterm birth and their neonates are more likely to be admitted to a neonatal unit

ÉLÉMENTS DE DISCUSSION

1. POINTS FORTS: NOMBRE & EXHAUSTIVITÉ DE LA COHORTE QUI COUVRE TOUTE LA PREMIÈRE VAGUE COVID-19 EN FRANCE, INFORMATIVE SUR LES INFECTIONS DU 3ÈME TRIMESTRE
2. POINTS FAIBLES: PAS DE CROISEMENT AVEC DONNÉES NÉONATALES NI DÉTAILS SYMPTOMATOLOGIE COVID-19, NON INFORMATIVE SUR EMBRYO-FOETOTOXICITÉ DES T1-T2
3. MISE EN ÉVIDENCE DES FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES
   - AGE, NOTAMMENT LES PLUS **DE 40 ANS**, HTA, OBÉSITÉ, DIABÈTE PRÉ-EXISTANTS
   - LES MYSTÈRE DU TABAC PROTECTEUR
   - SIGNIFICATION DE LA PRIMIPARITÉ COMME FDR?
   - **FIV NON FACTEUR DE RISQUE**
4. AUGMENTATION DES MORBIDITÉS SI COVID-19 T3: VASCULAIRES ET PRÉMATURITÉ SPONTANÉE ET INDUITE NON DISSOCIÉES DANS LA LITTÉRATURE
   - MÉCANISME DE L'AUGMENTATION DU RISQUE DES TROUBLES VASCULAIRES (PRÉ-ÉCLAMPSIE/HTA, HÉMORRAGIES DU TRAVAIL ET POST-PARTUM) NON CLAIR: EN RELATION AVEC CEUX DÉCRITS DANS DIVERSES MANIFESTATIONS DE COVID?
   - PAS DE MISE EN ÉVIDENCE D'UNE AUGMENTATION DU RISQUE THROMBOTIQUE (FAIBLE N, ANTICOAGULOTHÉRAPIE PRÉCOCE?)
   - PAS PLUS D'IMG MAIS CETTE ÉTUDE NE CONCERNE PAS T2 ET T1 (N'EXCLUT PAS LE RISQUE TÉRATOGÈNE… NI FCS)
   - MIU-MORT-NÉS > MAIS NON SIGNIFICATIF EN MULTIVARIÉ
5. EN PRATIQUE
   - DIFFICILE D'EN TIRER DES ENSEIGNEMENTS SUR L'INDUCTION DE GROSSESSES ➔SI NOUVELLE VAGUE➔ SERAIT A NOUVEAU À ÉVITER ?? MAIS PRONOSTIC DE LA CIRCULATION VIRALE 6 MOIS PLUS TARD INEXISTANT
   - TRANSFERT MATERNEL VERS MATER AVEC RÉAS SI COVID FIN DE GROSSESSE