

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Note du 2 février 2022

Renforcement de la vaccination des femmes enceintes

Dans le contexte actuel de forte circulation virale, le COSV souhaite réinsister par la présente note sur l'importance de la vaccination des femmes enceintes, ainsi qu'à faire état de la nécessité d'intensifier les campagnes de communication à leur destination. En effet, de nouvelles études en vie réelle confirment que les femmes enceintes non-vaccinées sont particulièrement à risque en cas d'infection covid-19, et que les risques concernent à la fois les femmes elles-mêmes et leurs nouveau-nés. De nouvelles études confirment également que la vaccination des femmes enceintes est sûre et efficace.

L'importance de la vaccination chez les femmes enceintes a déjà été soulignée à plusieurs reprises par le COSV : dans son avis du 6 avril 2021 relatif à l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-covid-19, dans son avis du 21 juillet 2021 relatif à la vaccination des femmes enceintes dès le 1^{er} trimestre de grossesse, ainsi que dans sa note du 30 septembre 2021 mise à jour le 26 novembre 2021 relative au rappel des femmes enceintes.

1. Conséquences des infections Covid-19 chez les femmes enceintes non-vaccinées

Une étude écossaise parue récemment dans *Nature Medicine*¹ sur les conséquences d'une infection Covid-19 chez les femmes enceintes fait état de risques largement supérieurs pour les non-vaccinées, en comparaison aux vaccinées. L'étude, conduite sur 145 425 grossesses chez 131 751 femmes entre le 8 décembre 2020 et le 31 octobre 2021, indique que 77,4% [76,2-78,6] des infections au SARS-CoV-2, 90,9% [88,7 – 92,7] des admissions à l'hôpital et 98% [92,5-99,7] des admissions en soins critiques et cas d'enfants mort-nés ont eu lieu chez des femmes non-vaccinées au moment du diagnostic Covid-19². L'étude conclut que les femmes enceintes ne sont pas plus susceptibles de contracter une infection SARS-CoV-2 que les femmes non-enceintes en âge de reproduction, mais qu'elles sont plus à risque de contracter une forme sévère de la maladie, et que la vaccination est efficace pour les prévenir.

Ce constat s'inscrit dans la lignée d'une série d'études ayant documenté les risques de gravité de l'infection au virus SARS-CoV-2, tant chez la mère que chez le nouveau-né :

-Soins intensifs : Une femme enceinte infectée a un risque multiplié par 18 d'admission en soins intensifs par rapport à une femme enceinte non-infectée³. Les femmes enceintes ayant contracté le Covid ont 5,9% de risque d'admission en soins intensifs contre 0,1% chez les femmes enceintes qui

¹ Stock S.J. et al, *SARS-CoV-2 infection and Covid-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland*, *Nat Med* (2022), accessible [ici](#)

² Femmes suivies uniquement jusqu'à 28 jours après leur diagnostic positif au Covid-19

³ Yap M. et al, *PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol*. BMJ Open. 2020

n'avaient pas le Covid⁴. Par rapport à une femme non enceinte infectée par le SARS-CoV-2, une femme enceinte aurait, selon les études, 2,13⁵ ; 3⁶ et jusqu'à 5,04 [3,13 – 8,10]⁷ fois plus de risque d'admission en soins intensifs.

-Ventilation mécanique : Une analyse de 41 cas provenant de 19 études a rapporté un pourcentage de recours à la ventilation mécanique de 26 % chez les femmes enceintes Covid+⁸. Par rapport à une femme non enceinte infectée par le SARS-CoV-2, une femme enceinte aurait 2,59 fois plus de risque d'avoir recours à une ventilation mécanique⁹ (2.9 selon une méta-analyse¹⁰). Aux Etats-Unis, une analyse sur 870 000 femmes qui ont donné naissance entre mars 2020 et février 2021 a montré que les femmes enceintes diagnostiquées positives ont 14 fois plus de risque d'être intubées que les femmes enceintes non-infectées¹¹. Par ailleurs, le risque de recours à l'ECMO serait également augmenté d'un facteur 2.4¹².

-Décès : Les femmes enceintes ayant contracté le Covid ont un risque de 0,2% de mortalité contre 0,005% pour les femmes enceintes non infectées¹³. Aux Etats-Unis, une analyse sur 870 000 femmes qui ont donné naissance entre mars 2020 et février 2021 a montré que les femmes enceintes diagnostiquées positives ont 15 fois plus de risque de décès que les femmes enceintes non-infectées¹⁴. Une autre étude réalisée sur une cohorte de 2130 femmes enceintes de 18 pays suggère que le risque relatif d'une femme enceinte ayant une infection Covid-19 est de 22,3 [2,88 – 172] en comparaison aux femmes enceintes non-infectées¹⁵.

-Accouchements par césarienne : Les césariennes sont réalisées plus fréquemment chez les femmes ayant un Covid-19 symptomatique (46,7%) et asymptomatique (45,5%) que chez celles qui n'avaient pas contracté l'infection (30,9%).¹⁶

-Complications post-partum : 12,9% des femmes enceintes positives au covid-19 ont développé au moins une complication post-partum contre seulement 4,5% pour les femmes enceintes non-infectées¹⁷.

⁴ Epelboin et al, *Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study*, 30 novembre 2021, PLOS Medicine

⁵ Rosenbloom JI et al., *COVID-19 Infection and Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar

⁶ Jamieson DJ. et al, an update on Covid-19 and pregnancy, AJOG, 14 sept.2021

⁷ Villar J. et al, Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without Covid-19 infection, JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

⁸ Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. *Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol. 2020;100107. DOI : 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

⁹ Rosenbloom JI et al., *COVID-19 Infection and Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar

¹⁰ Jamieson DJ. et al, an update on Covid-19 and pregnancy, AJOG, 14 sept.2021

¹¹ Chinn, J. et al. JAMA Netw. Open 4, e2120456 (2021)

¹² Jamieson DJ. et al, an update on Covid-19 and pregnancy, AJOG, 14 sept.2021

¹³ Epelboin et al, *Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study*, 30 novembre 2021, PLOS Medicine

¹⁴ Chinn, J. et al. JAMA Netw. Open 4, e2120456 (2021)

¹⁵ Villar J. et al, Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without Covid-19 infection, JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

¹⁶ Prabhu M et al, *Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study*. BJOG. 2020 Nov;127(12):1548-1556. doi: 10.1111/1471-0528.16403.

¹⁷ Prabhu M et al, *Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study*. BJOG. 2020 Nov;127(12):1548-1556. doi: 10.1111/1471-0528.16403.

Par ailleurs, d'autres études ont fait état de risques augmentés de maladie hypertensive de la grossesse (y compris dans les cas de formes non-sévères de Covid)¹⁸ et d'hémorragie de la délivrance¹⁹.

Il convient également de rappeler que les facteurs de risques de forme grave, dont l'obésité, diabète, âge et HTA, majorent d'autant plus les risques susmentionnés (cf avis du COSV du 6 avril 2021 relatif à l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-covid-19).

2. Conséquences des infections Covid-19 chez les femmes enceintes pour leurs fœtus et nouveau-nés

-Prématurité induite : Les formes symptomatiques du Covid 19 augmentent le risque de naissances prématurées avant 37 semaines par deux²⁰. Aux Etats-Unis, une analyse sur 870 000 femmes qui ont donné naissance entre mars 2020 et février 2021 a montré que les femmes enceintes diagnostiquées positives ont 22 fois plus de risque de donner naissance prématurément, en comparaison aux femmes enceintes non-infectées²¹. Une étude réalisée sur une cohorte de 2130 femmes enceintes de 18 pays suggère que le risque relatif d'une naissance prématurée chez une femme enceinte ayant une infection Covid-19 est de 1,59 [1,30 – 1,94] en comparaison aux femmes enceintes non-infectées.

-Perte fœtale : Une femme enceinte infectée a un risque multiplié par 2,8 de perte fœtale par rapport à une femme enceinte non-infectée²².

-Décès in utero : Il existe un risque augmenté de décès in utero chez les femmes enceintes infectées²³.

-Admission du nouveau-né en soins critiques : Les nouveau-nés de femmes infectées au Covid19 ont un risque multiplié par 5 d'admission en soins intensifs, en comparaison aux nouveau-nés de femmes non-infectées²⁴.

¹⁸ Villar J. et al, Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without Covid-19 infection, JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

¹⁹ _

-Epelboin et al, *Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study*, 30 novembre 2021, PLOS Medicine

²⁰ Epelboin et al, *Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study*, 30 novembre 2021, PLOS Medicine

²¹ Chinn, J. et al. JAMA Netw. Open 4, e2120456 (2021)

²² Yap M. et al, *PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol*. BMJ Open. 2020

²³ Rosenbloom JI et al., COVID-19 Infection and Hypertensive Disorders of Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar

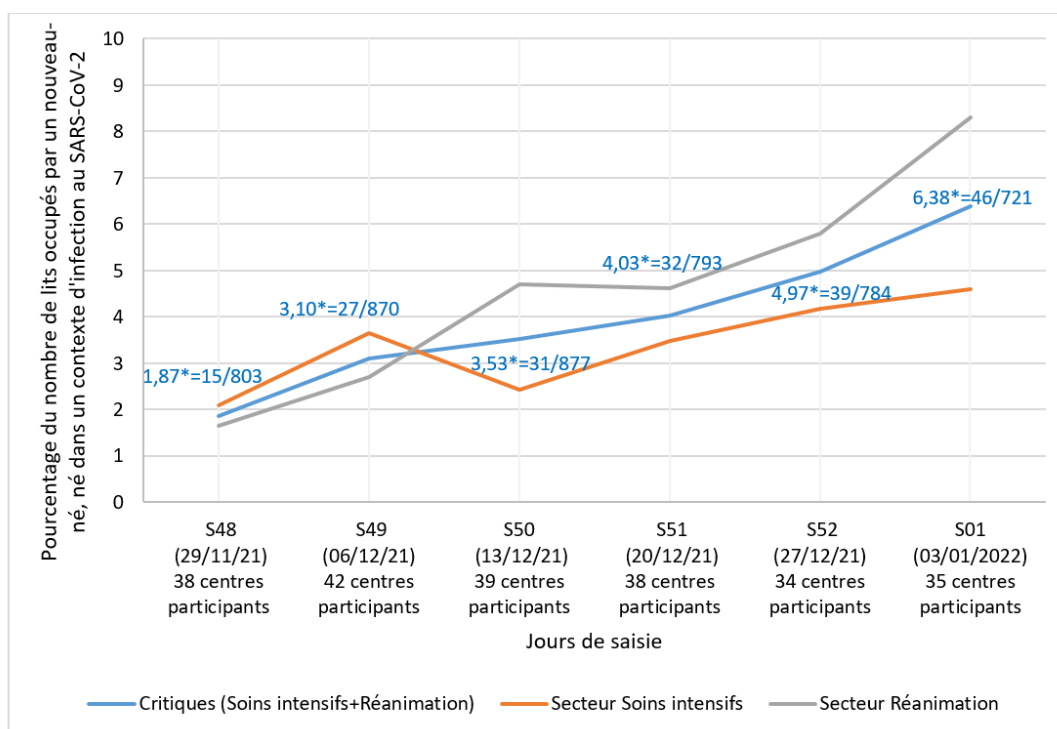
²⁴ Yap M. et al, *PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol*. BMJ Open. 2020

3. Evolution des pathologies néonatales secondaires aux infections covid-19 maternelles

A partir du 29 novembre 2021, Santé Publique France a établi un système de surveillance des nouveau-nés (âgés de moins de 1 mois) nés dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2 et hospitalisés en soins critiques de niveau 3²⁵. Au total, plus de 51 services de soins critiques néonataux de niveau 3 ont participé au dispositif de surveillance au moins une semaine, sur 67 existants sur le territoire national.

Les données des 6 premières semaines (du 29/11/2021 au 03/01/2022) montrent une augmentation du nombre de nouveau-nés en service de soins critiques. La proportion de lits occupés par un nouveau-né, né dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2 est en effet passée de 1,87% le 29 novembre à 6,38% le 3 janvier.

Graphique: Evolution de la proportion de lits occupés en soins critiques (secteur soins intensifs et secteur réanimation) de niveau 3, par un nouveau-né, né dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2, entre le 29/11/2021 et le 03/01/2022 (Source : Santé Publique France, Dispositif de surveillance des nouveau-nés, nés dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2, hospitalisés en soins critiques de niveau 3, données extraites le 07/01/2022).



Un total de **115** nouveau-nés ont été hospitalisés en soins critiques durant la période de recueil des données allant du 29/11 au 03/01 :

- 11,3%** avaient une PCR positive au SARS-CoV-2 au cours de l'hospitalisation, 58,3% n'étaient pas infectés, et 27% n'avaient pas eu de PCR réalisée

- Les mères de 110 nouveau-nés (**95,6%**) ont été diagnostiquées positives pour le SARS-CoV-2 pendant la grossesse ou le péri-partum. Parmi les 13 nouveau-nés testés eux-mêmes positifs au cours

²⁵ Santé Publique France, *Surveillance des nouveau-nés, nés dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2, hospitalisés en soins critiques de niveau 3*, note non-encore publiée transmise par Yann Le Strat

de l'hospitalisation, la mère avait été infectée durant la grossesse ou le péri-partum pour 8 d'entre-eux.

-Parmi les 110 nouveau-nés dont la mère avait été infectée pendant la grossesse ou le péri-partum, 60 sont nés à l'issue d'une césarienne (pour 50 d'entre-elles réalisées en urgence). Le motif indiqué de la césarienne avant travail était une dégradation de l'état de santé maternel pour 31 d'entre eux (51,7 %), des anomalies du rythme cardiaque fœtal pour 19 autres (31,7 %), la présence d'une hypertension ou d'une prééclampsie pour la mère pour 4 autres enfants (3,6 %), et enfin la survenue d'une autre complication (retard de croissance intra utérin, placenta prævia ou autre pathologie) pour 6 autres enfants.

-4 nouveau-nés sur les 115 sont décédés ; tous dans un contexte d'infection au SARS-CoV-2 de la mère.

Pour ces 115 enfants hospitalisés en soins critiques, le schéma vaccinal contre la Covid-19 au moment de l'hospitalisation de l'enfant était complet (2 doses) pour 13 mères (14 enfants, 12,2 %), incomplet pour 1 mère (1 enfant), et 61 mères de 65 enfants (56,5 %), n'étaient pas vaccinées. L'information concernant le statut vaccinal de la mère était manquante pour 34 mères (35 enfants, 30,4 %).

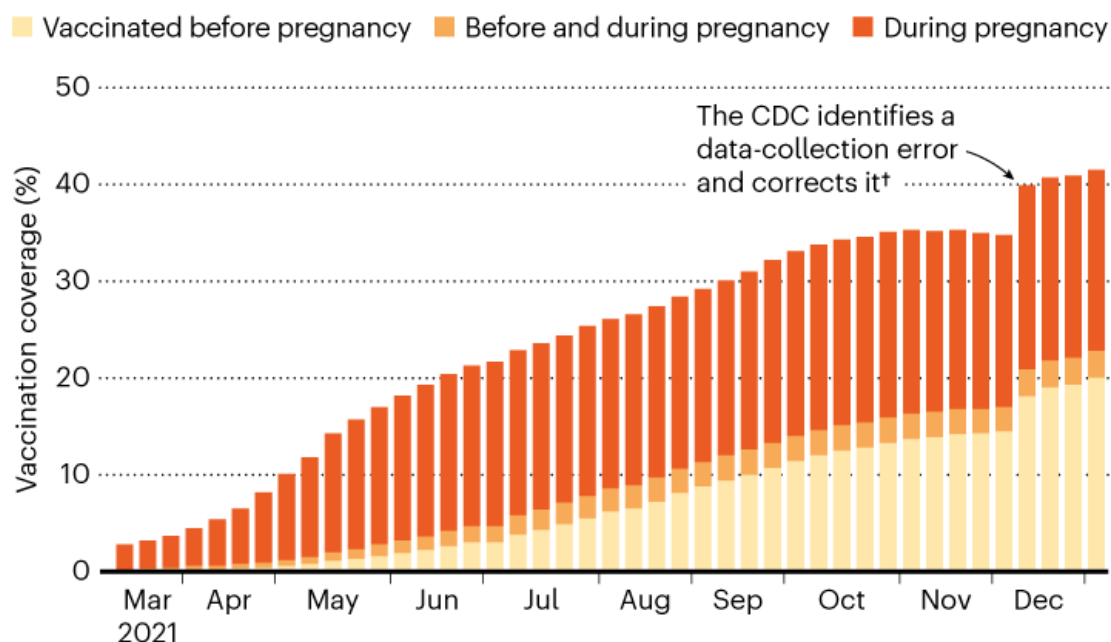
Santé Publique France conclut que « *Ces résultats témoignent de l'urgence de renforcer la prévention de la femme enceinte et de son entourage vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2 par l'information et les recommandations de vaccination et d'application stricte des mesures barrière en s'appuyant également sur les professionnels de santé assurant le suivi des grossesses* ».

4. Taux de vaccination des femmes enceintes

Malgré ces risques, le taux de vaccination des femmes enceintes est inférieur au taux de vaccination de la population générale, comme le suggèrent plusieurs études internationales²⁶. Une étude écossaise fait état d'un écart d'un facteur 2,5 entre le taux de vaccination des femmes enceintes et celui des femmes en population générale (32,3% contre 77,4%)²⁷. Aux États-Unis, le CDC indique que seulement 40% des femmes enceintes étaient complètement primo-vaccinées contre le Covid-19 au 1^{er} Janvier 2022, contre 63% pour la population générale.

²⁶ Stock S.J. et al, *SARS-CoV-2 infection and Covid-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland*, Nat Med (2022), accessible [ici](#)

²⁷ Stock S.J. et al, *SARS-CoV-2 infection and Covid-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland*, Nat Med (2022), accessible [ici](#)



*Defined as having received two doses of an mRNA COVID-19 vaccine, or one dose of the Johnson & Johnson adenovirus vaccine.
 *The CDC realized on 15 December 2021 that pregnant people who had received a COVID-19 booster hadn't been counted.

En France, une étude non-encore publiée portant sur 6 maternités de l'AP-HP a montré que le taux de vaccination chez les femmes enceintes dans leur troisième trimestre était de seulement 60% à 70% en décembre 2021. Une autre analyse réalisée à (Toulouse) indique un taux de vaccination de seulement 50% des femmes enceintes en décembre, en comparaison à un taux de plus de 76,5% en population générale.²⁸

L'écart entre le taux de vaccination des femmes enceintes et celui des femmes en âge de procréer en population générale peut s'expliquer en partie par une réticence des professionnels de santé. Une étude sur la perception de la vaccination chez 1416 professionnels de santé travaillant en maternité de soins de maternité français (sages-femmes, médecins généralistes et gynécologues-obstétriciens)²⁹ a montré que s'il sont très majoritairement favorables à la vaccination en soit, ils expriment cependant une certaine défiance en ce qui concerne la vaccination de leurs patientes. Si 90,4% des gynécologues-obstétriciens, 81,1% des médecins généralistes et 80,1% des sages-femmes sont favorables à se faire eux-mêmes vacciner, seulement 37,5%, 50,7% et 58,8% recommanderaient la vaccination à une patiente enceinte, respectivement. **Ces conclusions renforcent l'importance des actions de pédagogie en vers les organisations professionnelles afin de les convaincre de la sécurité de la vaccination chez les femmes enceintes.**

Par ailleurs, un sondage réalisé dans 7 départements d'obstétrique français sur les femmes enceintes avant leur visite prénatale entre le 18 février et le 5 avril 2021 a montré que des freins existent chez les femmes enceintes elles-mêmes³⁰. Sur les 664 femmes enceintes ayant répondu, seules 29.5% [27.7 – 31.3] ont indiqué qu'elles accepteraient d'être vaccinées. Parmi les femmes ayant indiqué qu'elles

²⁸ Données fournies par Olivier Picone, Président de la Fédération Française des Centres de Diagnostic Prénatal et Joelle Belaisch-Allart, Présidente du CNGOF

²⁹ Deruelle P. et al, *Prenatal care providers' perceptions of the SARS-CoV-2 vaccine for themselves and for pregnant women*, PLOS one, septembre 2021

³⁰ Egloff C. et al, *Pregnant women's perceptions of the Covid-19 vaccine: a French survey*, article accepté et sous presse dans PLOS one

ne se feraient pas vacciner, la raison principale invoquée était la peur des effets secondaires du vaccin sur le fœtus, subjectivement supérieure à la peur des effets secondaires d'une infection Covid-19. Les facteurs qui influencent l'acceptabilité de la vaccination sont l'âge avancé de la mère, la multiparité, le fait d'avoir discuté de la vaccination avec un professionnel, et le fait d'avoir accepté la vaccination contre la grippe.

5. Sécurité et efficacité de la vaccination chez les femmes enceintes

Sécurité

Le COSV souhaite à nouveau souligner que le rappel vaccinal, tout comme la primo-vaccination, ne comporte pas de risque particulier pour les femmes enceintes. L'ARNm ne circule pas dans le sang maternel et le placenta, et il n'est pas intégré dans le noyau des cellules.

Plusieurs études ont à ce jour démontré qu'il n'existe aucune contre-indication à vacciner les femmes enceintes contre le SARS-CoV-2 quel que soit le terme de la grossesse, et que le vaccin n'a d'effet ni sur le fœtus, ni sur la fertilité des femmes³¹. Une étude aux Etats-Unis a examiné les résultats indésirables (fausses couches, mortinaissances, naissances prématurées, handicaps congénitaux et décès) chez les femmes enceintes vaccinées et non-vaccinées, et a conclu que de tels événements sont signalés à une fréquence similaire chez les deux groupes³². Plusieurs études ont démontré que la vaccination n'induit pas un risque accru d'avortement spontané³³. De plus, une récente étude a démontré que l'administration d'un vaccin à ARNm n'affecte pas les grossesses obtenues par fécondation in vitro, que ce soit par stimulation ou transfert d'embryon³⁴.

Efficacité

En ce qui concerne l'efficacité de la vaccination des femmes enceintes, des données indiquent que celles-ci sont protégées de façon équivalente par la vaccination en comparaison aux femmes

³¹-ANSM, *Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid19 chez les femmes enceintes et allaitantes*, du 08/10/2020 au 04/11/2021

-Shimabukuro et al, *Preliminary findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons*, N Engl J Med 2021 ; 384 : 2273-2282

- Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. JAMA Network Open. 2021;4(8):e2121310.

³² Shimabukuro, T. T. et al. N. Engl. J. Med. 384, 2273–2282 (2021)

³³ -Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 2021;385:1533-1535.

-Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):2008-2010.

-Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021 Oct 26;326(16):1629-1631.

³⁴ Aharon D. et al, *In vitro fertilization and early pregnancy outcomes after coronavirus disease vaccination*. Obstetrics and gynecology. Published online: Jan 25, 2022.

enceintes³⁵⁻³⁶. En primo-vaccination, l'efficacité contre une infection Covid-19 est de 96% [89% - 100%] de 7 à 56 jours après la seconde dose, et l'efficacité contre l'hospitalisation est de 89% [43% - 100%]³⁷. A noter qu'une étude suggère que la vaccination protège légèrement moins les femmes enceintes que les femmes non enceintes contre l'infection, mais que les résultats d'efficacité demeurent toutefois amplement satisfaisants (67,7% [30,5 – 86,9] 14 jours après la seconde dose)³⁸.

De plus, la vaccination protège également efficacement les nourrissons, qui sont protégés par un transfert des anticorps de la mère via le placenta³⁹. Une étude a montré que les anticorps des nourrissons persistent au-delà de 6 mois après leur naissance pour 60% d'entre eux, lorsque la mère a reçu sa vaccination pendant sa grossesse⁴⁰.

Recommandations

Face à ces constats, il apparaît primordial d'insister sur la nécessité que les femmes enceintes bénéficient d'une vaccination complète (2 doses de primo-vaccination ainsi qu'un rappel), et ce quel que soit leur âge et le trimestre de leur grossesse, et ce d'autant plus lorsqu'il existe des comorbidités. La même nécessité s'applique aux femmes ayant un désir de grossesse.

Il convient ainsi de mettre toutes les mesures en œuvre afin de sensibiliser les acteurs de santé, dont les médecins généralistes, sages-femmes et gynécologues. Il convient également de d'intensifier les campagnes de communication à destination des femmes enceintes.

Remerciements

Le COSV remercie Yann Le Strat de Santé Publique France, qui a fourni les données de surveillance des nouveau-nés hospitalisés dans un contexte d'infection covid-19.

Le COSV remercie également Olivier Picone et Joëlle Belaisch-Allart pour leurs précieuses contributions.

³⁵ - Atyeo, C. et al. Sci. Transl. Med. 13, eabi8631 (2021)
- Theiler, R. N. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM 3, 100467 (2021)
- Morgan, J. A. et al. Obstet. Gynecol. 139, 107–109 (2022)

³⁶ Le constat du même niveau immunitaire entre femmes enceintes et non enceintes a déjà été dressé dans la note du COSV du 30 septembre 2021 relative à l'intérêt du rappel de vaccination chez les femmes enceintes.

³⁷ Dagan et al, « *Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy* », Nature Medicine, Septembre 2021

³⁸ Butt A. et al, *Effectiveness of the SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Pregnant women*, 2021; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-622782/v1>

³⁹ -Gill L, Jones CW. Obstet Gynecol. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy*. 2021 Mar 8.

- G-Gray et al., *COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study*. Am J Obstet Gynecol. 2021

-Beharier, O. et al. J. Clin. Invest. 131, e150319 (2021)

⁴⁰ Shook, L. L. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.11.17.21266415> (2021)