



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Surveillance de la sécurité des vaccins contre la COVID-19 par EPI-PHARE

1^{ère} réunion du comité d'experts

15 janvier 2021



Ordre du jour

- Introduction et tour de "table"
- Présentation d'EPI-PHARE
- Grandes lignes du dispositif de surveillance des vaccins contre la COVID-19 par EPI-PHARE
- Données du Système National des Données de Santé (SNDS)
- Fréquence des décès et des hospitalisations chez les résidents des EHPAD et des USLD
- Evénements indésirables à étudier



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Présentation d'EPI-PHARE



- **Prise de décision des pouvoirs publics dans le domaine de la sécurité des produits de santé**
 - doit être indépendante, éclairée et rapide
 - besoin d'une expertise publique autonome et réactive en matière de pharmaco-épidémiologie et de sécurité sanitaire

- **ANSM et Cnam**
 - expérience reconnue pour réaliser en routine et de manière répétitive des études de pharmaco-épidémiologie basées sur les données du SNDS
 - collaborent depuis plusieurs années, une 10aine d'études communes
 - augmentation constante des besoins et demandes d'études



Exemples travaux

- **Contraception orale combinée**
- **Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes**
- **Anticoagulants oraux directs**
- **Acide valproïque in utero et risques**
 - de malformations congénitales majeures
 - de troubles neuro-développementaux et mentaux
- **Essure[®]**
- **Risques associés à la nouvelle formule de Lévothyrox**
- **Risques associés aux progestatifs (Androcur, Luteryl, , Luteran) et risque de méningiome**



Publications issues des travaux

- **Rapports d'études**
- **Articles dans des revues internationales**
 - Plus de 50 publications dans des revues indexées Medline
 - **Revue généralistes**
 - ❖ **BMJ (2016, 2017, 2021), BMJ Open (2019)**
 - ❖ **JAMA (2017, 2018), JAMA Open (2019)**
 - ❖ **Annals Internal Med (2019)**
 - **Revue de spécialités**
 - ❖ **Gastroenterology (2018), Gut (2016), Clin Gastroenterol Hepatol (2019)**
 - ❖ **Lancet Psychiatry (2018)**
 - ❖ **Neurology (2018, 2019)**
 - ❖ **Diabetologia (2017)**
 - ❖ **Lancet Haematology (2016), Circulation (2015)**
 - ❖ **JAMA Surgery (2015)**
 - ❖ **JAMA Ophtalmol (2016, 2020)**
 - ❖ **Br J Dermatol. (2019, 2019)**
- **Communications dans des congrès**
- **Importance +++ de la crédibilité scientifique des résultats**



UTILISATION DES MÉDICAMENTS EN FRANCE PENDANT L'ÉPIDÉMIE

- 5 rapports
- 3 articles acceptés

SUIVI EN VIE RÉELLE DES VACCINS ANTI-COVID19

MÉDICAMENTS ET COVID-19

- IEC, ARAII (article sous presse, Hypertension)
- Nicotine (article en cours de review)
- Antipaludéens de synthèse (lettre Annals of the Rheumatic Diseases)



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

**Volet pharmaco-épidémiologie
du dispositif renforcé de surveillance des vaccins
contre la COVID-19**



- **Mesurer les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France**
 - Approche populationnelle comparative
 - Informations complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance basé sur la notification de cas individuels



- **Données du Système National des Données de Santé (SNDS)**
 - Informations sur la vaccination pour les personnes vaccinées
 - ❖ Date et type de vaccin, numéro de dose, lieu de vaccination, ...
 - ❖ Données recueillies dans le système d'information ad-hoc « Vaccin Covid » et chaînées au SNDS
 - Caractéristiques des individus (vaccinés ou non)
 - ❖ Age, sexe, mode de vie, comorbidités, traitements en cours, ...
 - ❖ Données issues du SNDS
 - Survenue des événements indésirables post-vaccinaux graves d'intérêt identifiés à partir des données
 - ❖ d'hospitalisation (via le PMSI)
 - ❖ de consommation de soins (via le DCIR)
 - ❖ de diagnostic d'infection par le SARS-CoV2 (via le SI-DEP)
 - ❖ de décès (via le SNDS)



■ Événements indésirables post-vaccinaux graves

- Événements indésirables graves susceptibles de survenir après toute vaccination
 - ❖ Événements allergiques
 - ❖ Affections d'origine auto-immune
 - ❖ Affections du système nerveux central
 - ❖ ...
- Exacerbation de la COVID-19 par la vaccination (« vaccine-associated enhanced disease », VAED)
- Hospitalisation toutes causes
- Décès toutes causes
- Autres EI éventuels en fonction des signaux émergents



Population étudiée

- **Ensemble de la population ciblée par la vaccination contre la COVID-19 en France**

- **Travaux spécifiques ciblés sur des problématiques particulières à certaines catégories de la population**
 - Personnes âgées et/ou hébergées en EHPAD
 - Personnes atteintes de comorbidités exposant à un risque accru de forme grave de la COVID-19
 - Femmes enceintes
 - Adultes jeunes



- **Différents schémas d'études épidémiologiques comparatives envisagés en fonction du type d'événement indésirable étudié**
 - « observé versus attendu »
 - « exposés versus non exposés »
 - « cas pris comme son propre témoin »

- **Analyses selon**
 - Le type de vaccin
 - Le nombre de doses



■ EPI-PHARE

- Compétences en pharmaco-épidémiologie, biostatistiques, data management
- Expertise sur les données du SNDS, notamment
 - ❖ dans le domaine de la sécurité des vaccins
 - ❖ sur des problématiques / données spécifiques au contexte de l'épidémie de COVID-19

■ Comité d'experts pluridisciplinaire

- Expertise dans les domaines
 - ❖ Clinique
 - ❖ Immunologie
 - ❖ Vaccination
 - ❖ Pharmacovigilance



EPI-PHARE

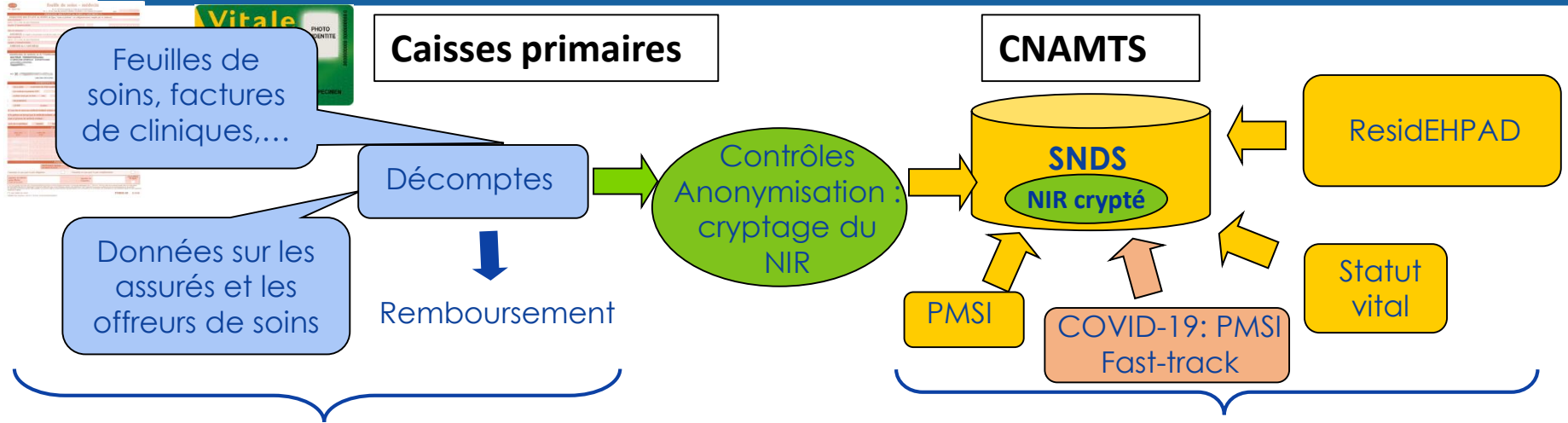
épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Systeme National des Données de Santé (SNDS)



SNDS: bases de données de l'assurance maladie



Bases de données locales nominatives: SNIIRAM

Remboursement, retour possible au dossier
Spécifiques à chaque caisse et chaque régime

Système National des Données de Santé (SNDS)

Entrepôt de données **national** et **pseudonymisé**
Exhaustivité; Ensemble des régimes
Chaînage avec les bases de données hospitalières

Les données

Patients : Age, sexe, notion de CMU-C, commune de résidence + Index socio-économique, date de décès, diagnostic de l'ALD

Ambulatoire : Consommation détaillée de soins en ville, datée, avec le codage de la prestation (actes médicaux, biologie, dispositifs médicaux, code CIP des médicaments)

Hospitalisations (PMSI) : dates, durée, motifs de l'admission(diagnostic principal, et associés), actes et médicaments coûteux + activité externe des hôpitaux, **diagnostic COVID**

Chargements

DCIR : depuis 2006, tout régime depuis 2009, 10 ou 25 du mois M+1 (selon régime)

PMSI : depuis 2006, annuel A+6 mois / mensuel non consolidé

COVID-19 : avant octobre, hebdomadaire, séjours covid uniquement; depuis, mensuel tout séjour, M+2

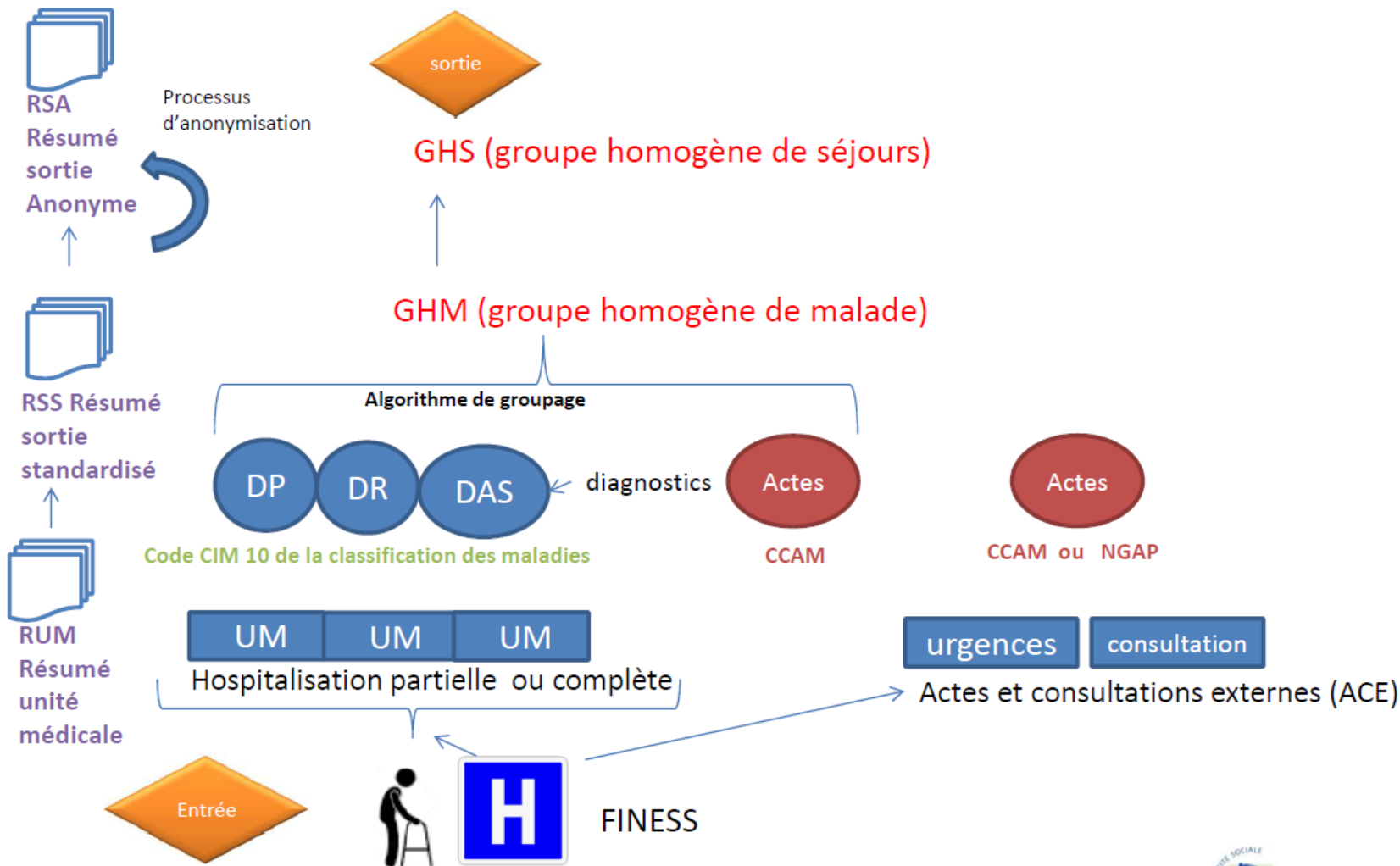
ResidEHPAD : M+2

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
DCIR : Données de consommations inter-régimes



Schéma simplifié des concepts

Chaque concept fera l'objet d'une présentation spécifique



■ Patients :

- Caractéristiques socioéconomiques fines, profession
- Consommations de tabac et d'alcool, exercice physique, alimentation
- Antécédents familiaux

■ Médicaments :

- Indication des prescriptions
- Médicaments non remboursés / sans ordonnance
- Prise ou non de médicaments (information limitée au remboursement)
- Montant remboursé par la complémentaire santé
- Médicaments non onéreux délivrés à l'hôpital

■ Clinique :

- Symptômes, poids, taille, examen clinique
- Résultats biologie, histologie, examen anapath



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Fréquence des décès et des hospitalisations chez les résidents des EHPAD et des USLD



Contexte et objectif

- **Dimanche 27 décembre 2020, début de la vaccination en EHPAD et USLD (recommandations initiales de la HAS)**
- **Dispositif renforcé de surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre la COVID-19 par EPI-PHARE : quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, notamment les décès et les hospitalisations.**
- **Des décès et des hospitalisations surviennent quotidiennement, indépendamment de la vaccination, notamment chez les personnes fragiles et/ou très âgées résidant en EHPAD ou en USLD**
- **Importance d'estimer la fréquence de ces événements en dehors du contexte de la campagne de vaccination contre la COVID-19**
 - éléments chiffrés objectifs à mettre en regard de ceux qui seront rapportés dans le cadre du suivi de l'état de santé des personnes vaccinées
 - interpréter correctement ces données de suivi
- **Objectif: Décrire la fréquence des décès et des hospitalisations parmi les personnes résidant en EHPAD ou USLD en France au cours des années 2018 et 2019.**



■ Données de ResidEHPAD

- Informations individuelles sur l'ensemble des personnes résidant dans des établissements médicalisés type EHPAD ou USLD en France
- Excepté les établissements gérés par la mutualité sociale agricole (MSA) qui comptent pour environ 10% de l'ensemble des résidents de ces structures médicalisées

■ Période: 1^{er} janvier 2018 – 31 décembre 2019

■ Chaînage SNDS → événements identifiés:

- Décès toute cause
- Hospitalisation toute cause
- Hospitalisation par cause (CIM-10) :
 - ❖ pathologies cardio-circulatoires
 - ❖ pathologies de l'appareil respiratoire
 - ❖ lésions traumatiques
 - ❖ cancers
 - ❖ troubles mentaux et du comportement
 - ❖ troubles neurologiques
 - ❖ pathologies ostéoarticulaires
 - ❖ symptômes et signes généraux
 - ❖ autres



Résultats: Population résidant en EHPAD ou USLD au cours des années 2018-2019

- 6990 établissements médicalisés (EHPAD ou USLD) ayant accueilli au total 702 897 résidents en 2018 et 702 924 en 2019

		Nb moyen de résidents par mois en 2018-2019
Ensemble		549 686 (100%)
Dont :	Hommes	144 846 (26,4%)
	Femmes	404 840 (73,6%)
<80 ans		97 220 (17,7%)
Dont :	Hommes	44 954 (46,2%)
	Femmes	52 266 (53,8%)
80-89 ans		222 448 (40,5%)
Dont :	Hommes	59 094 (26,6%)
	Femmes	163 354 (73,4%)
90 ans et plus		230 018 (41,8%)
Dont :	Hommes	40 798 (17,7%)
	Femmes	189 220 (82,3%)

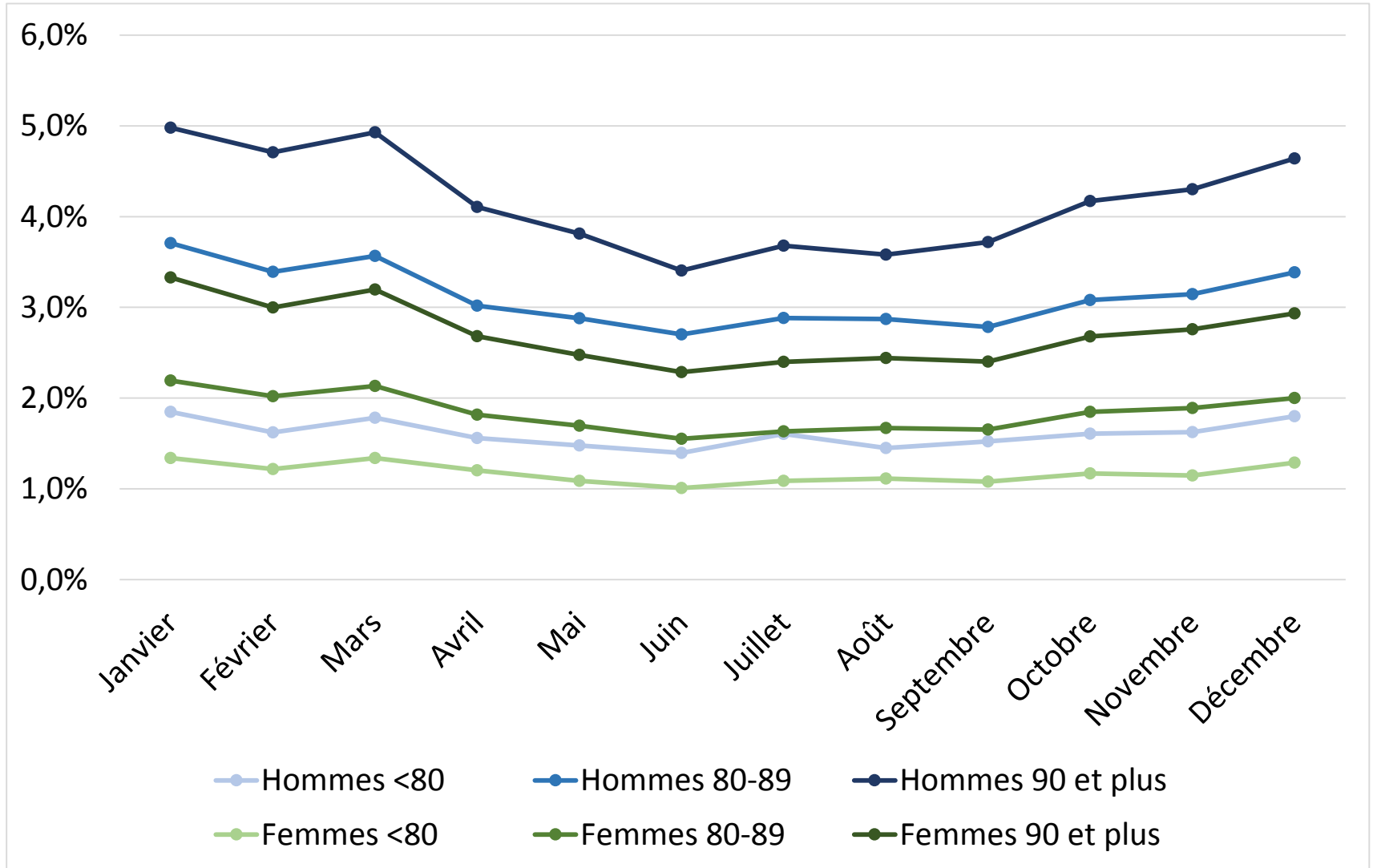


Résultats: fréquence mensuelle moyenne de décès et hospitalisation

	Présents	Décès	%	Hospitalisations	%
Janvier	549 556	15 609	2,8%	35073	6,4%
Février	548 229	14 211	2,6%	31830	5,8%
Mars	549 148	15 111	2,8%	33891	6,2%
Avril	547 931	12 770	2,3%	31467	5,7%
Mai	547 747	11 892	2,2%	31190	5,7%
Juin	547 904	10 962	2,0%	30754	5,6%
Juillet	551 272	11 738	2,1%	31623	5,7%
Août	551 545	11 793	2,1%	28917	5,2%
Septembre	551 047	11 708	2,1%	30466	5,5%
Octobre	552 075	13 035	2,4%	33242	6,0%
Novembre	550 636	13 305	2,4%	31761	5,8%
Décembre	549 125	14 215	2,6%	31811	5,8%

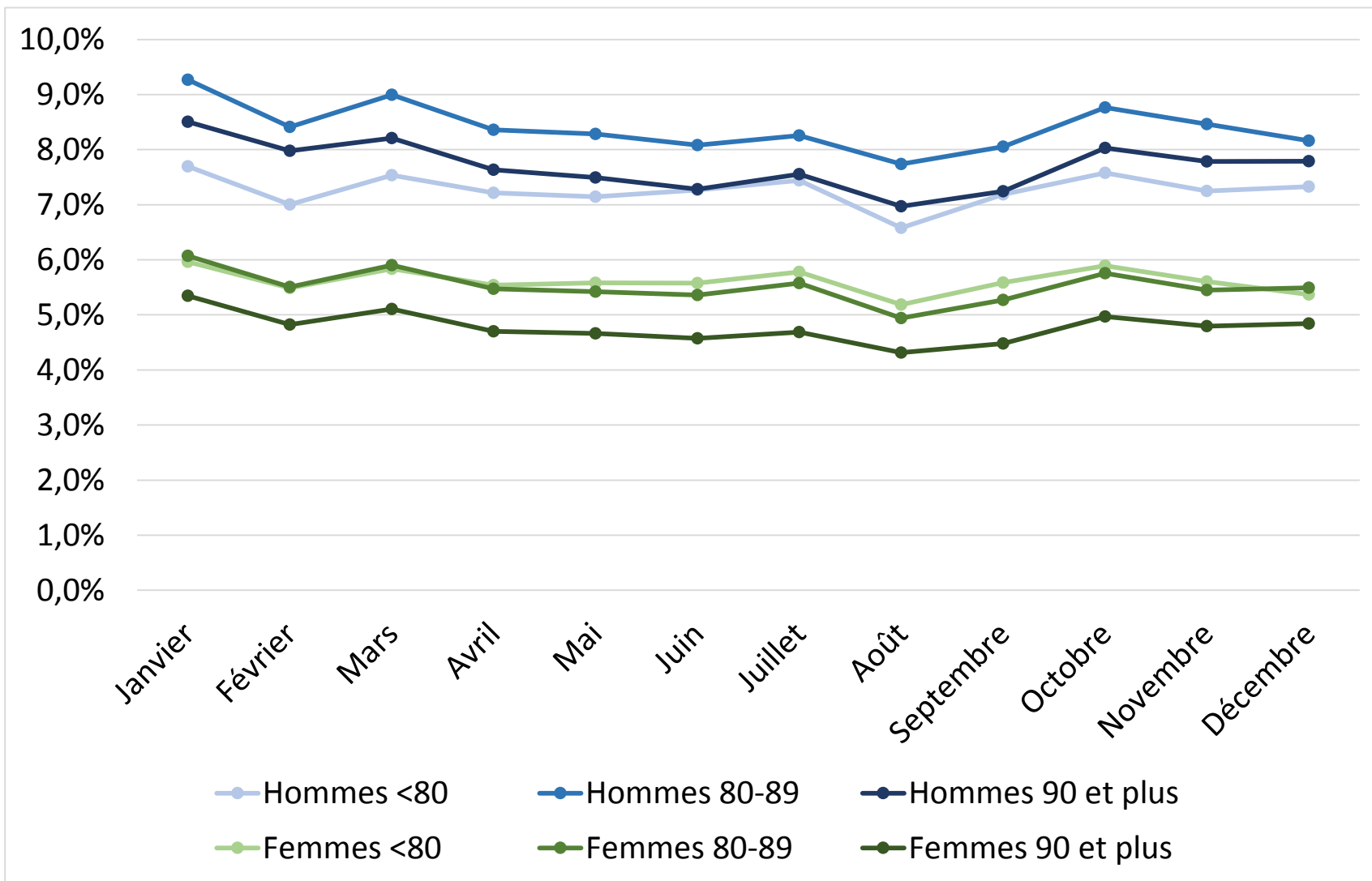


Résultats: taux de décès selon âge et sexe





Résultats: taux d'hospitalisations selon âge et sexe





Résultats : causes d'hospitalisation

Causes	Trimestre 1		Trimestre 2		Trimestre 3		Trimestre 4	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Cardiocirculatoires	18 139	18,0%	16 383	17,5%	15 216	16,7%	16 516	17,5%
Respiratoires	18 886	18,7%	12 613	13,5%	11 364	12,5%	13 908	14,7%
Traumatismes	12 125	12,0%	12 097	13,0%	12 293	13,5%	12 387	13,1%
Cancers	7 516	7,5%	7 621	8,2%	7 569	8,3%	7 559	8,0%
Troubles mentaux ou du comportement	6 063	6,0%	6 073	6,5%	5 992	6,6%	6 033	6,4%
Neurologiques	5 359	5,3%	4 979	5,3%	4 851	5,3%	5 114	5,4%
Symptômes et signes généraux	3 922	3,9%	3 637	3,9%	3 789	4,2%	3 774	4,0%
Osteo-articulaires	2 635	2,6%	2 709	2,9%	2 600	2,9%	2 585	2,7%
Autres motifs	31 831	31,6%	31 967	34,2%	31 793	34,9%	31 528	33,3%

40 à 50% des hospitalisations



Interprétation

- **En 2018-2019, de l'ordre de 550 000 personnes résidaient chaque mois en EHPAD ou en USLD (hors établissements gérés par la MSA)**
- **Chaque mois**
 - entre 11 000 (2,0%) et 15 000 (2,8%) personnes sont décédées
 - entre 29 000 (5,2%) et 35 000 (6,4%) ont été hospitalisées
- **Prise en compte de la diminution de 7% du nombre de résidents depuis le début de l'épidémie :**
 - → 465 décès par jour au cours des trois premiers mois de l'année 2021
 - → plus de 1000 hospitalisations
- **Non prise en compte de l'impact majeur de l'épidémie de COVID-19 sur la morbi-mortalité et sur les modalités de la prise en charge médicale**
- **Non prise en compte des établissements gérés par la MSA, qui accueillent de l'ordre de 10% de l'ensemble des résidents en EHPAD**

- **Bien que devant être interprétés avec prudence, ces chiffres fournissent une première base de comparaison pour le suivi de la sécurité des vaccins dans cette population**



Conclusion

- Ce travail confirme et quantifie la fréquence élevée des décès et des hospitalisations parmi les résidents des EHPAD et USLD en dehors du contexte de l'épidémie de Covid-19.
- Sauf exception, l'attribution causale d'un événement indésirable à la vaccination ne peut se faire que sur la base d'études de pharmaco-épidémiologie menées spécifiquement pour répondre à une hypothèse précise.
- La survenue de tels événements au décours de l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 en EHPAD ou USLD devra impérativement faire l'objet d'investigations approfondies avant de pouvoir établir leur lien éventuel avec la vaccination.



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Événements indésirables post-vaccinaux graves



Événements d'intérêt

■ Événements post-vaccinaux

- Graves
- Repérables à partir des informations disponibles dans le SNDS
 - ❖ Diagnostic d'hospitalisation ou d'ALD
 - ❖ Consommation de soins ou médicaments
 - ❖ Décès

■ Événements d'intérêt différents selon les catégories de population

- Tranche d'âge
 - ❖ Ex : maladies auto-immunes
- Comorbidités
 - ❖ Apparition de novo vs. Exacerbation d'une pathologie pré-existante
- Femmes enceintes
 - ❖ Événements d'intérêt spécifiques (grossesse / enfant)



Liste d'événements indésirables

- **Première liste d'événements indésirables potentiels**
 - Constituée à partir des événements rapportés dans la littérature pour d'autres vaccins (Hépatite B, grippe....)

- **Liste ouverte**
 - À modifier en fonction de tout nouveau signal émergent



Liste d'événements indésirables

1. Événements indésirables liés à l'injection :

Syncope

Syndrome douloureux régional complexe

Capsulite adhésive (l'épaule gelée)

2. Allergies

Anaphylaxie

Maladie sérique

Érythème noueux

3. Exacerbation de la maladie par la vaccination (« vaccine-associated enhanced disease », VAED)

4. Réactivation et dissémination virale des souches vaccinales



5. Affection du système nerveux central

Encéphalites

Méningites

Ataxie cérébelleuse

6. Troubles démyélinisants du système nerveux central

Myélite transverse aiguë

Neuropathie optique inflammatoire (névrite optique)

Neuromyéélite optique (syndrome de Devic)

Sclérose en plaques



7. Affections neurologiques

Paralysie Faciale de Bell

Syndrome de Guillain-Barré

Syndrome opsonie-myoclonie

Névrite du plexus brachial

Neuropathie des petites fibres

Sclérose latérale amyotrophique

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique



8. Affections rhumatologiques d'origine auto-immune

Lupus érythémateux systémique

Polyarthrite rhumatoïde

Myosite ou myopathies inflammatoires

Syndrome de Sjögren

Arthropathie (Arthralgie et arthrite)



9. Affection hématologiques d'origine auto-immune

Purpura thrombopénique idiopathique

Thrombocytopénie

10. Affections vasculaires d'origine auto-immune

Vasculites

Polyartérite noueuse

11. Affections endocriniennes d'origine auto-immune

Hépatite auto-immune

Hépatite

Pancréatite

12. Cardiovasculaires

Evènements thromboemboliques

Accident vasculaire cérébral

Infarctus du myocarde

Myocardite

13. Respiratoires

Asthme (exacerbation)

Syndrome oculo-respiratoire