



**EPI-PHARE**

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

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

**1<sup>ère</sup> 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<sup>®</sup>**
- **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 Ophthalmol (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**

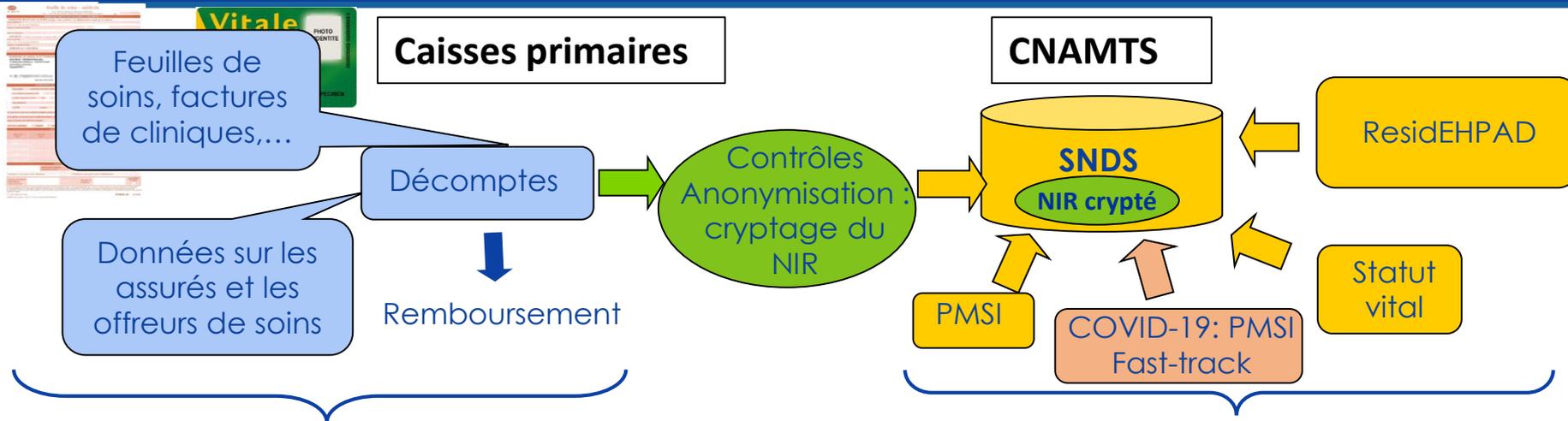
épidémiologie des produits de santé

**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

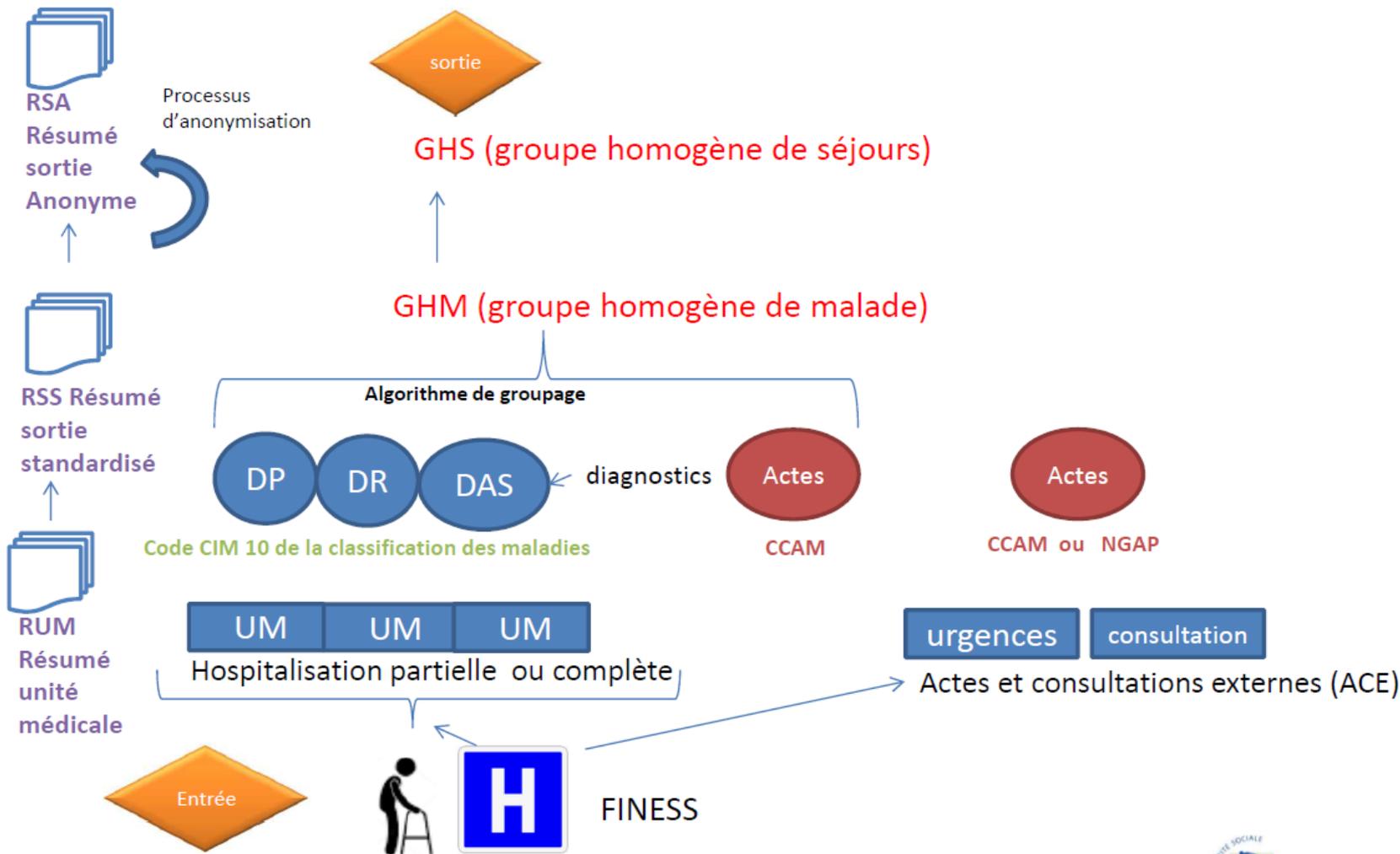
**ResidEHPAD** : M+2

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<sup>er</sup> 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
<b>Ensemble</b>		549 686 (100%)
<b>Dont :</b>	Hommes	144 846 (26,4%)
	Femmes	404 840 (73,6%)
<b>&lt;80 ans</b>		97 220 (17,7%)
<b>Dont :</b>	Hommes	44 954 (46,2%)
	Femmes	52 266 (53,8%)
<b>80-89 ans</b>		222 448 (40,5%)
<b>Dont :</b>	Hommes	59 094 (26,6%)
	Femmes	163 354 (73,4%)
<b>90 ans et plus</b>		230 018 (41,8%)
<b>Dont :</b>	Hommes	40 798 (17,7%)
	Femmes	189 220 (82,3%)

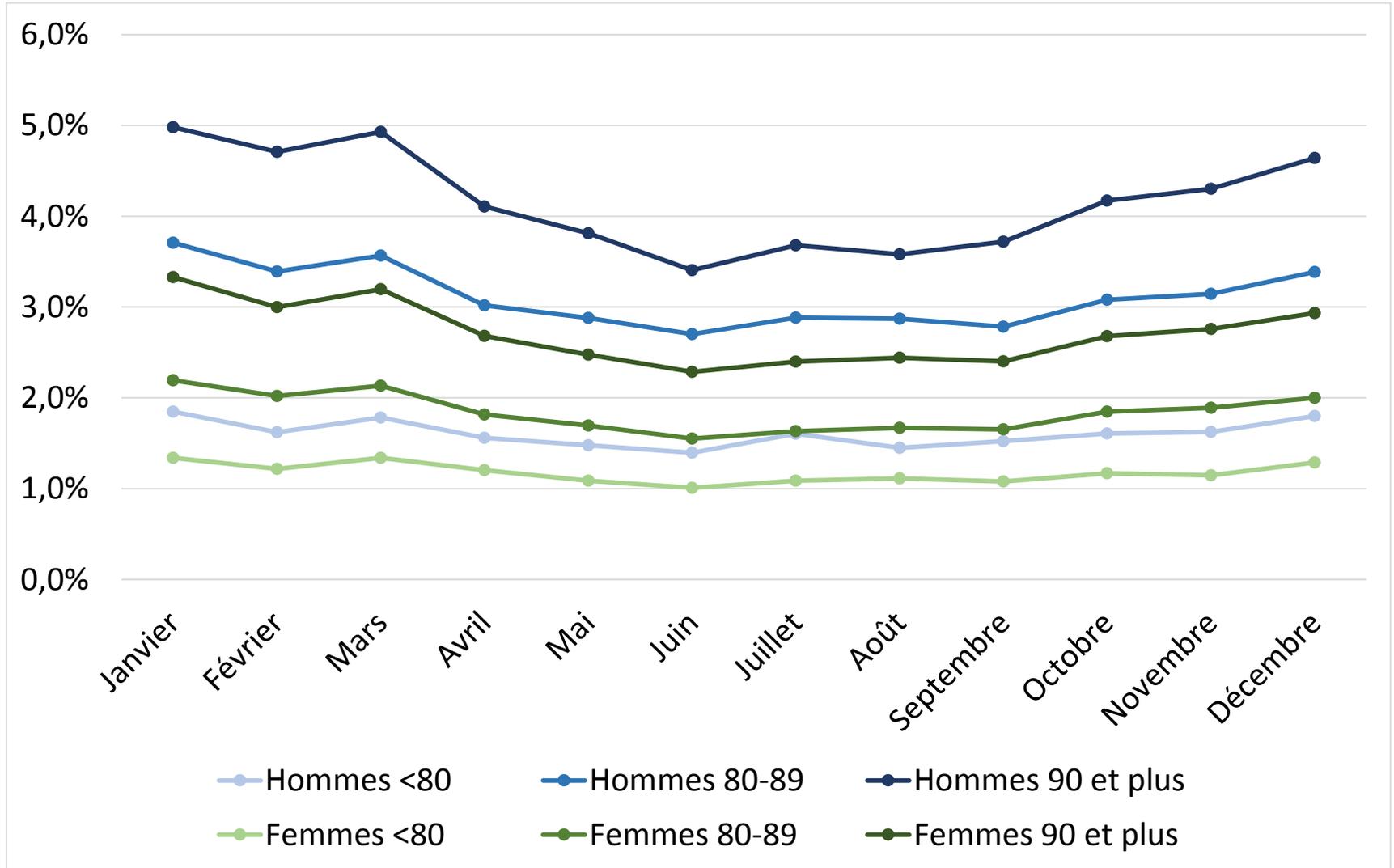


# Résultats: fréquence mensuelle moyenne de décès et hospitalisation

	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%

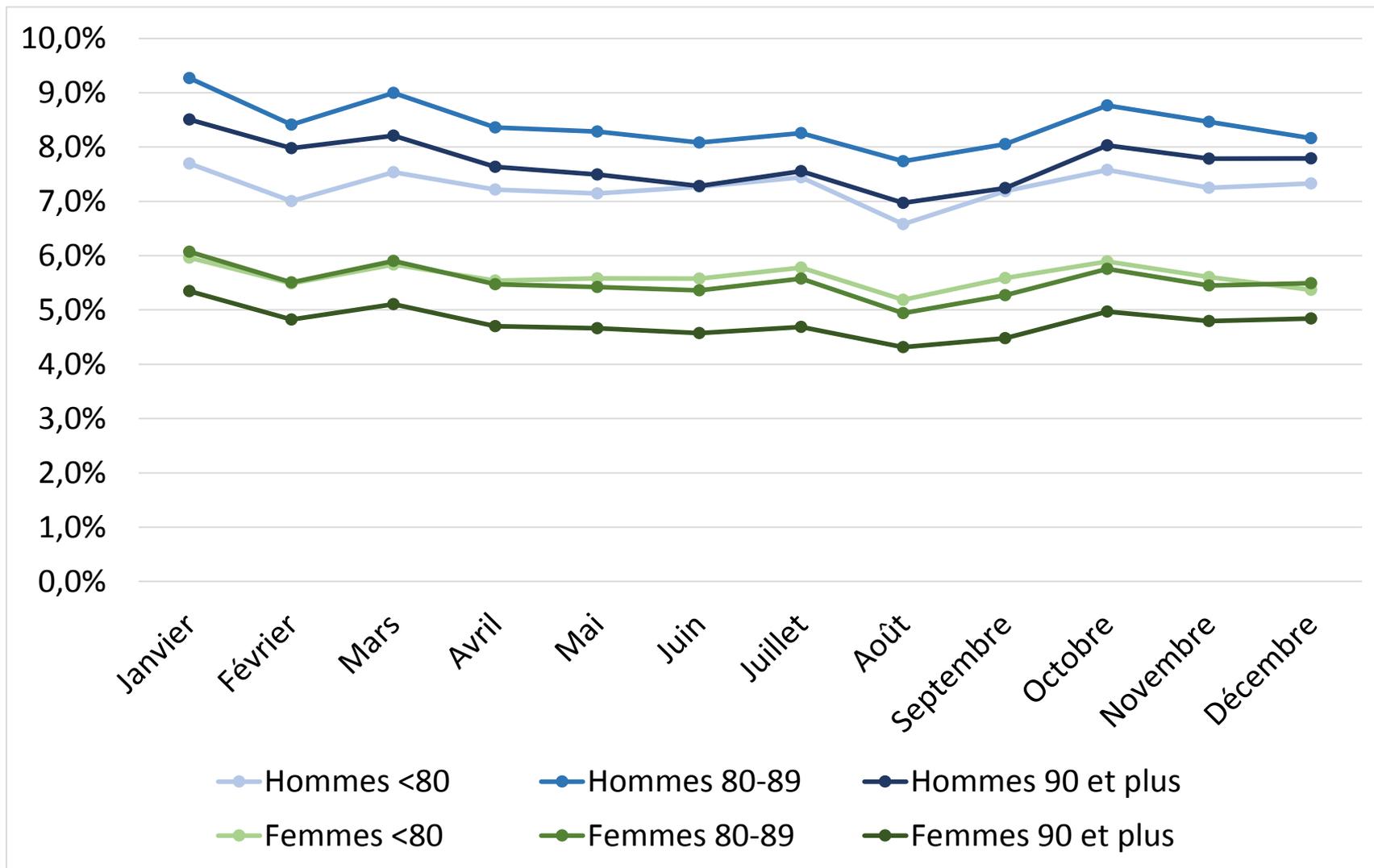


# Résultats: taux de décès selon âge et sexe





# 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 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

Évènements thromboemboliques

Accident vasculaire cérébral

Infarctus du myocarde

Myocardite

## 13. Respiratoires

Asthme (exacerbation)

Syndrome oculo-respiratoire