



Modèles SCCS

Self-controlled case-series (SCCS) : Historique

Dans ce design le sujet est son propre témoin

Initialement introduit par Farrington (1995) pour étudier le lien entre vaccination ROR et survenue de méningite aseptique*

Depuis ces modèles sont souvent utilisés pour l'étude des risques vaccinaux, afin d'entreprendre des comparaisons intra-personne étant donné que les personnes vaccinées et non vaccinées diffèrent par des moyens difficiles à mesurer et à contrôler

Farrington montre que ce design fournit une estimation de l'incidence relative comparable à celle obtenue par une étude de cohorte, avec des intervalles de confiance à 95% plus étroits**

*(Farrington 1995, Farrington, Pugh et al. 1995)

*(Farrington, Nash et al. 1996)

Self-controlled case-series (SCCS) : Principe

On définit :

- Une période **d'observation** : entre deux dates calendaires fixes pendant laquelle sont survenus les cas inclus, et dans laquelle les données d'exposition et d'évènement sont disponibles
- Une période **à risque** : définie par rapport à la date d'exposition, sur la base d'hypothèses physiopathologiques, pharmacovigilance
- Une période **contrôle** : constituée de l'ensemble de la période d'observation en dehors de la période à risque

Seuls des cas (=sujets ayant développé l'évènement d'intérêt pendant la période d'observation) sont sélectionnés

Le risque est estimé par le rapport entre le taux d'incidence de l'évènement pendant la période à risque et le taux d'incidence de l'évènement pendant la période contrôle (régression de poisson conditionnelle)

Certaines conditions d'application doivent être remplies pour appliquer ces modèles – Adaptations de ce design sont possibles



Vaccins Covid et risque d'événements cardiovasculaires aigus

Analyses préliminaires en utilisant le design SCCS

Objectif

Évaluer le risque de certains événements cardiovasculaires (Infarctus aigu du myocarde/
Accident vasculaire cérébral/Embolie pulmonaire) suite à la vaccination contre la COVID-19
à partir des données du SNDS

Vaccins Covid et risque d'événements cardiovasculaires (SCCS) : Méthodes

Source de données

Au niveau du SNDS :

1. PMSI Fast track (données sur les hospitalisations)

Remontée simplifiée et accélérée des données du programme de médicalisation des systèmes d'information en MCO (PMSI-MCO)

Les établissements de santé transmettent l'intégralité des données disponibles dans leurs systèmes d'information pour les séjours clos, y compris ceux du mois en cours et ceci de façon mensuelle

2. VAC-SI (données sur la vaccination) :

- Date d'injection 1^{ère} dose, 2^{ème} dose, 3^{ème} dose
- Type de vaccin (Pfizer, AstraZeneca, Moderna)
- Numéro de lot
- Région et type de lieu de vaccination (officine, centre de vaccination, EPHAD ...)
- Bras dans lequel l'injection a eu lieu (gauche/droit)

Vaccins Covid et risque d'événements cardiovasculaires (SCCS) : Méthodes

Population d'étude

Première occurrence d'un événement cardiovasculaires (IM / AVC / EP) :

- Survenant pendant la période d'observation : 15 décembre 2020 - 20 Mars 2021
- Chez patients de plus de 18 ans
- Codés en CIM-10 dans le PMSI en DP ou DR ou DP-UM selon les codes suivants :

Infarctus aigu du myocarde

I21 Infarctus aigu du myocarde

Accident vasculaire cérébral

I60 Hémorragie sous-arachnoïdienne

I61 Hémorragie intracérébrale

I62 Autre hémorragies intracrâniennes non traumatiques

I63 Infarctus cérébral

I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

AVC hémorragique

I60 Hémorragie sous-arachnoïdienne

I61 Hémorragie intracérébrale

I62 Autre hémorragies intracrâniennes non traumatiques

AVC ischémique

I63 Infarctus cérébral

I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

Embolie pulmonaire

I26 Embolie pulmonaire

→ 94 % I63
6% I64

Vaccins Covid et risque d'événements cardiovasculaires (SCCS) : Méthodes

Exposition

Sont considérés comme exposés les sujet pour lesquelles une vaccination par le vaccin **Pfizer** (1 dose et/ou 2 doses) a été enregistré entre le 27 Décembre 2020 et le 20 Mars 2021

Co-variables

Facteurs de confusion intra-patients invariables sur la période d'observation sont pris en compte par construction (patient est son propre témoin)

Ajustement sur les facteurs variables dans le temps :

- Saisonnalité : Pas de 14 jours (survenue des événements hétérogène au cours du temps)
- Infection par covid ou autre infections pendant la période d'observation (pas pris en compte dans nos analyses pour le moment)

Schéma SCCS suivi

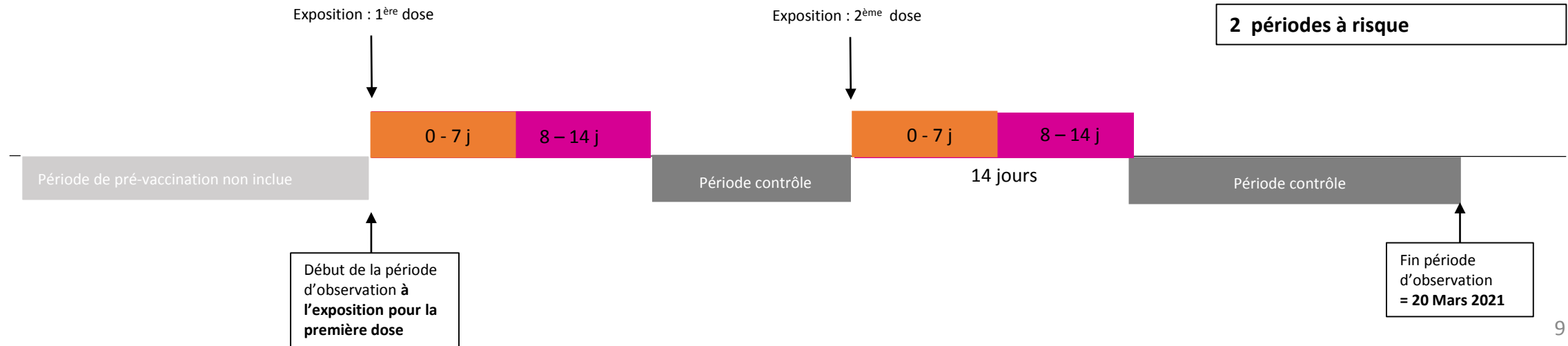
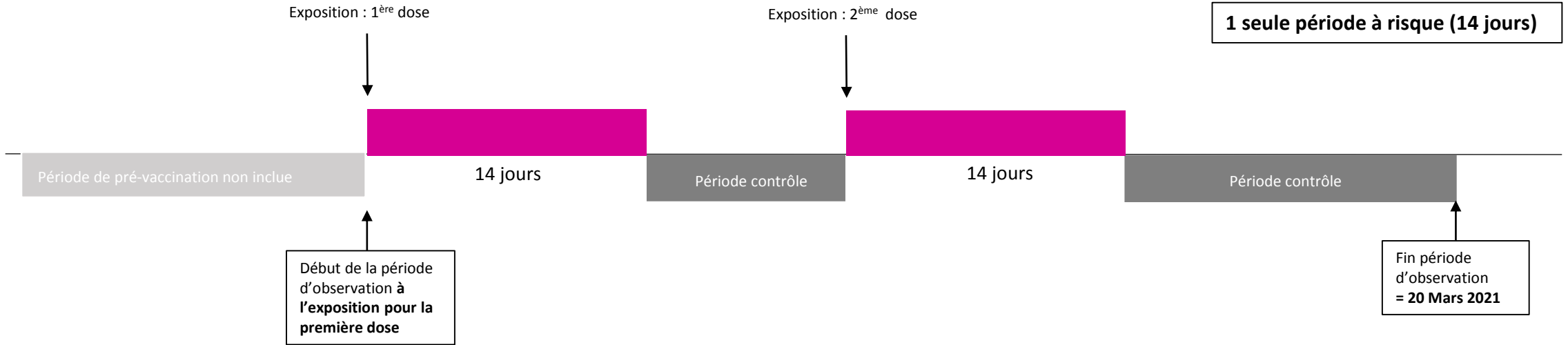
Premier design



Période à risque



Période contrôle



Infarctus aigu du myocarde (N= 20 287)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 159)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant le jour meme de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	391	1.0	
Période à risque (0 - 14 jours)	384	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (0 - 7 jours)	208	0.8	0.6 - 1.1
Période à risque (8 - 14 jours)	176	1.0	0.8 - 1.2
<i>Sans considérer le jour meme de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	391	1.0	
Période à risque (1 - 14 jours)	374	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (1 - 7 jours)	198	0.9	0.7 - 1.2
Période à risque (8 - 14 jours)	176	1.0	0.8 - 1.3

Accident vasculaire cérébral (N = 25 599)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 974)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	650	1.0	
Période à risque (0 - 14 jours)	662	1.1	0.9 - 1.3
Période à risque (0 - 7 jours)	372	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (8 - 14 jours)	290	1.1	0.9 - 1.3
<i>Sans considérer le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	650	1.0	
Période à risque (1 - 14 jours)	645	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (1 - 7 jours)	355	1.1	0.9 - 1.3
Période à risque (8 - 14 jours)	290	1.1	0.9 - 1.3

AVC hémorragique (N = 6 158)	Risque après dose 1 uniquement (N = 499)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	159	1.0	
Période à risque (0 - 14 jours)	170	1.3	0.9 - 1.8
Période à risque (0 - 7 jours)	88	1.1	0.7 - 1.7
Période à risque (8 - 14 jours)	82	1.3	0.9 - 1.9
<i>Sans considérer le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	159	1.0	
Période à risque (1 - 14 jours)	166	1.3	0.9 - 1.8
Période à risque (1 - 7 jours)	84	1.2	0.8 - 1.8
Période à risque (8 - 14 jours)	82	1.3	0.9 - 1.9

AVC ischémique (N = 19 726)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 498)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	502	1.0	
Période à risque (0 - 14 jours)	498	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (0 - 7 jours)	284	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (8 - 14 jours)	214	1.0	0.8 - 1.2
<i>Sans considérer le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	502	1.0	
Période à risque (1 - 14 jours)	485	1.0	0.8 - 1.2
Période à risque (1 - 7 jours)	271	1.0	0.8 - 1.3
Période à risque (8 - 14 jours)	214	1.0	0.8 - 1.2

Embolie pulmonaire (N = 11 146)	Risque après dose 1 uniquement (N = 741)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	257	1.0	
Période à risque (0 - 14 jours)	242	0.9	0.7 - 1.2
Période à risque (0 - 7 jours)	142	1.0	0.7 - 1.3
Période à risque (8 - 14 jours)	100	0.9	0.7 - 1.2
<i>Sans considérer le jour même de la vaccination dans la période à risque</i>			
Période contrôle	257	1.0	
Période à risque (1 - 14 jours)	239	0.9	0.7 - 1.2
Période à risque (1 - 7 jours)	139	1.0	0.7 - 1.4
Période à risque (8 - 14 jours)	100	0.9	0.7 - 1.2

Définition des périodes pour l'analyse

- **Périodes de pré-vaccination :**

Une période fixe de 30 jours qui précède la première dose du vaccin
(sous-périodes -30 à -22 jours / - 21 à - 15 jours / - 14 à - 8 jours / - 7 à -1 jours)

Les sujets qui ne sont pas exposés pendant la période d'observation ne contribuent pas à l'estimation de l'association entre l'exposition et le risque mais l'inclusion de ces participants peut améliorer le contrôle de la confusion selon la saisonnalité

- **Périodes à risque :**

14 jours après l'exposition à chaque dose de vaccin (sous périodes à risque de 0 à 7 jours - 8 à 14 jours)

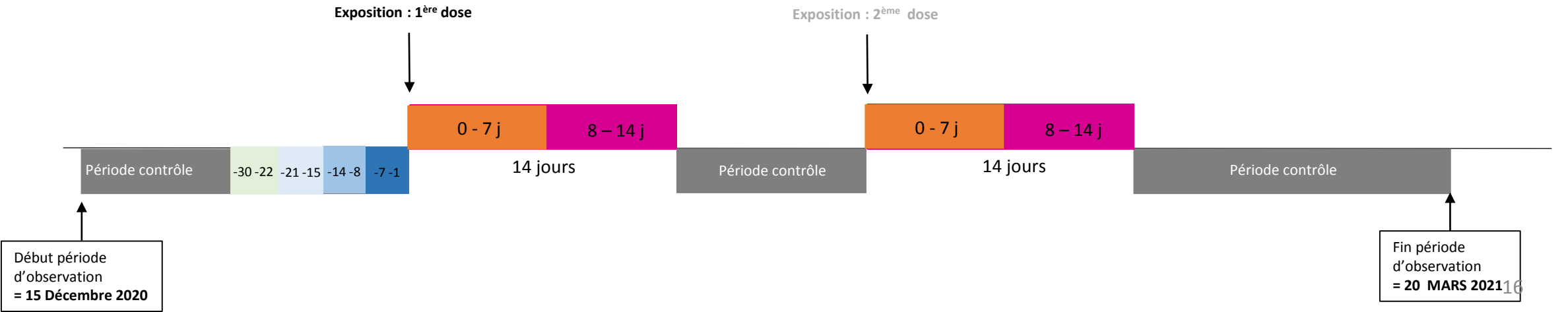
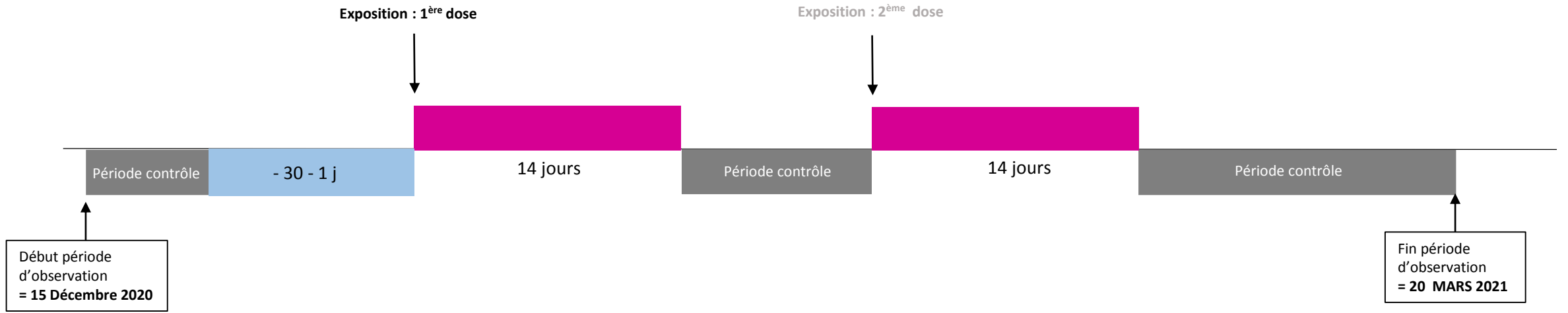
Pour les sujets ayant reçu deux doses, les rapports d'incidence sont calculés pour les événements survenant dans chaque strate de la période à risque par rapport aux périodes contrôles

- **Périodes contrôles :** toutes les autres périodes d'observation

Schéma SCCS suivi

Deuxième design

■ Période à risque ■ Période contrôle ■ Période de pré-vaccination fixe



Infarctus aigu du myocarde (N= 20 287)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 159)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant des périodes de prévacc fixe uniquement pour la première dose</i>			
Période contrôle	1 951 (V) 18 884 (V+NV)	1.0	-
<i>Période pré-vaccination (-30 jours)</i>			
Période de pré-vaccination (-30 à -22J)	337	0.9	0.8 - 1.0
Période de pré-vaccination (-21 à -15J)	221	0.8	0.7 - 0.9
Période de pré-vaccination (-14 à -8J)	167	0.6	0.5 - 0.7
Période de pré-vaccination (-7 à -1 J)	93	0.4	0.3 - 0.5
Période à risque (0 - 14 jours)	384	0.9	0.8 - 1.0
Période à risque (0 - 7 jours)	208	0.8	0.7 - 0.9
Période à risque (8 - 14 jours)	176	1.0	0.8 - 1.1

Accident vasculaire cérébrale (N = 25 599)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 974)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant des périodes de prévacc fixe uniquement pour la première dose</i>			
Période contrôle	2685 (V) 23521 (V+NV)	1.0	-
<i>Période pré-vaccination (30 jours)</i>			
Période de pré-vaccination (-30 à -22J)	493	0.9	0.8 - 1.0
Période de pré-vaccination (-21 à -15J)	302	0.7	0.7 - 0.8
Période de pré-vaccination (-14 à -8J)	204	0.5	0.5 - 0.6
Période de pré-vaccination (-7 à -1 J)	94	0.3	0.2 - 0.3
Période à risque (0 - 14 jours)	662	1.0	0.9 - 1.1
Période à risque (0 - 7 jours)	372	1.0	0.9 - 1.1
Période à risque (8 - 14 jours)	290	1.1	1.0 - 1.2

AVC hémorragique (N = 6 158)	Risque après dose 1 uniquement (N = 499)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant des périodes de prévacc fixe uniquement pour la première dose</i>			
Période contrôle	493 (V) 5755 (V+NV)	1.0	-
<i>Période pré-vaccination (30 jours)</i>			
Période de pré-vaccination (-30 à -22J)	81	0.8	0.6 - 1.0
Période de pré-vaccination (-21 à -15J)	42	0.5	0.4 - 0.7
Période de pré-vaccination (-14 à -8J)	29	0.4	0.3 - 0.6
Période de pré-vaccination (-7 à -1 J)	14	0.2	0.2 - 0.3
Période à risque (0 - 14 jours)	170	1.4	1.2 - 1.7
Période à risque (0 - 7 jours)	88	1.3	1.0 - 1.6
Période à risque (8 - 14 jours)	82	1.6	1.2 - 2.0

AVC ischémique (N = 19 726)	Risque après dose 1 uniquement (N = 1 498)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant des périodes de prévacc fixe uniquement pour la première dose</i>			
Période contrôle	2217 (V) 18034 (V+NV)	1.0	-
<i>Période pré-vaccination (30 jours)</i>			
Période de pré-vaccination (-30 à -22J)	417	0.9	0.8 - 1.0
Période de pré-vaccination (-21 à -15J)	263	0.8	0.7 - 0.9
Période de pré-vaccination (-14 à -8J)	177	0.6	0.5 - 0.7
Période de pré-vaccination (-7 à -1 J)	80	0.3	0.2 - 0.3
Période à risque (0 - 14 jours)	498	1.0	0.9 - 1.1
Période à risque (0 - 7 jours)	284	0.9	0.8 - 1.1
Période à risque (8 - 14 jours)	214	1.0	0.9 - 1.1

Embolie pulmonaire (N = 11 146)	Risque après dose 1 uniquement (N = 741)		
	Nombre d'événements	Rapport des taux d'incidence	IC à 95%
<i>En considérant des périodes de prévacc fixe uniquement pour la première dose</i>			
Période contrôle	1162 (V) 10257 (V+NV)	1.0	-
<i>Période pré-vaccination (30 jours)</i>			
Période de pré-vaccination (-30 à -22J)	234	1.0	0.9 - 1.1
Période de pré-vaccination (-21 à -15J)	132	0.8	0.6 - 0.9
Période de pré-vaccination (-14 à -8J)	104	0.6	0.5 - 0.8
Période de pré-vaccination (-7 à -1 J)	40	0.3	0.2 - 0.4
Période à risque (0 - 14 jours)	242	0.9	0.8 - 1.0
Période à risque (0 - 7 jours)	142	0.9	0.7 - 1.0
Période à risque (8 - 14 jours)	100	0.8	0.7 - 1.0

Autres analyses

Analyses de la deuxième dose

Analyses stratifiées par sexe / âge

Stratification par périodes

(pour mieux prendre en compte l'évolution temporelle du risque d'événements vasculaires)

Modification des périodes à risque (21j par ex)

Analyses pour les autres types de vaccin (Moderna, AstraZeneca)

Analyses pour d'autres événements

Merci de votre attention !

Self-controlled case-series (SCCS) : Conditions d'application

Exposition intermittente ou aiguë, dont les effets sont à court terme
(ex : Vaccins)

Évènement aigu, dont la date de début est définie avec précision
(ex : AVC)

Indépendance des récurrences
(en cas d'évènement récurrent)

Exposition indépendante d'évènements antérieurs
(contre ex : retard à l'exposition ou contre indication à l'exposition)

Période d'observation indépendante de l'évènement
(contre ex : si l'évènement d'intérêt est le décès)



Pour chacune de ces conditions non remplies une ou plusieurs adaptations du modèle sont possibles

Self-controlled case series

Condition d'application	Exemple de situation ou ça ne s'applique pas	Adaptation de la méthode
<p>Exposition intermittente ou aiguë, dont les effets sont à court terme</p> <p>✓ OK avec vaccination</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude d'effets retardés (mécanismes de tolérance médicamenteuse ou de dépendance) - Etude du risque d'évènement après un délai de latence (effets carcinogéniques) - Etude d'effets progressifs avec une exposition répétée ou prolongée (insuffisances d'organes progressives) 	<p>Exposure-adjusted self-controlled case series : le modèle intègre un paramètre multiplicatif qui mesure l'exposition cumulative dans le temps (Schuemie, Trifiro et al. 2016)</p>
<p>Evènement à début brutal, dont la date de début est définie avec précision</p> <p>✓ OK avec vaccination</p>	<p>Etude du risque d'autisme après vaccination par ROR</p>	<p>Allongement de la durée des périodes à risque, voire durées indéfinies ; inclure des cas non exposés pour contrôler le biais lié aux facteurs de confusion variables dans le temps (Whitaker, Hocine et al. 2009, Farrington and Whitaker 2006)</p>
<p>Indépendance des récurrences (en cas d'évènement récurrent)</p> <p>✗ Dépend de l'évènement étudié</p>	<p>Etudes du risque d'infarctus du myocarde, ou de crises épileptiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se limiter à l'analyse de la première occurrence (considérer les récurrences comme un cluster) (Whitaker, Farrington et al. 2006) - Analyser toutes les récurrences en intégrant dans le modèle un paramètre de dépendance entre les récurrences (Farrington and Hocine 2010)
<p>Exposition indépendante d'évènements antérieurs</p> <p>✗ Dépend de l'évènement étudié</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retard à l'exposition : enfants avec PTI qui ne reçoivent pas le vaccin ROR tant qu'ils ne sont pas guéris - Contre-indication à l'exposition : syndrome de Guillain-Barré et vaccination antigrippale saisonnière - Initiation de l'exposition en conséquence directe de la survenue d'un évènement (MAI et vaccination) 	<ul style="list-style-type: none"> - Restriction de l'analyse aux patients exposés avant l'évènement (exclusion des non exposés et patients avec un évènement avant l'exposition). Définir le début de la période d'observation à l'âge à l'exposition (Whitaker, Hocine et al. 2009) - Méthode de pseudovraisemblance (sans restriction de population) (Farrington, Whitaker et al. 2009)
<p>Période d'observation indépendante de l'évènement</p> <p>✗ Dépend de l'évènement étudié</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes du risque d'infarctus du myocarde, ou d'AVC : l'évènement augmente la probabilité de décès à court terme (donc avant la fin de la période d'observation), et l'exposition est censurée après le décès - Etudes du risque de décès 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode de pseudovraisemblance (terme de correction dans l'estimation de la vraisemblance) (Farrington, Whitaker et al. 2009) - SCCS modifié avec pondération par l'intervalle entre le temps d'évènement et temps de censure (Farrington, Anaya-Izquierdo et al. 2011) - SCCS avec période d'observation tronquée pour la situation particulière d'étude d'une exposition répétée et du risque de décès (Kuhnert, Hecker et al. 2011)
<p>Analyse supp</p>	<p>Surveillance post commercialisation de la sécurité vaccinale par analyses séquentielles</p>	<p>- Méthode de CUSUM et analyses séquentielles sur des intervalles de temps pré-définis (Hocine, Musonda et al. 2009, Musonda, Hocine et al. 2008a, Hocine, Musonda et al. 2007).</p>
<p>Analyse supp</p>	<p>Etude du risque de plusieurs évènements simultanés (par exemple colonisation à pneumocoque résistant à la Pénicilline G ou à pneumocoque sensible à la Pénicilline G, chez des patients traités par antibiotique)</p>	<p>- Etude du risque relatif d'un évènement par rapport à l'autre après exposition par rapport à l'absence de traitement selon la méthode self-controlled case series classique (rapport des deux estimations d'incidence relative) (Hocine, Guillemot et al. 2005) : hypothèse que les deux évènements sont indépendants</p>

Définition des périodes pour l'analyse

- **Périodes de pré-vaccination** : Pas prises en compte

Pour chaque sujet la période d'observation début à la date d'injection de la 1^{ère} dose de vaccin
Dans ce modèle uniquement les sujets vaccinés sont pris en compte

- **Périodes à risque** : 14 jours après l'exposition à chaque dose de vaccin (sous périodes à risque de 0 à 7 jours - 8 à 14 jours)

Pour les sujets ayant reçu deux doses, les rapports d'incidence sont calculés pour les événements survenant dans chaque strate de la période à risque par rapport aux périodes contrôles

En analyse de sensibilité : les événements ayant comme date de diagnostic le jour même de la vaccination ont été exclus de la période à risque (Biais de causalité inverse)

- **Périodes contrôles** : toutes les autres périodes d'observation