

Surveiller les vaccins et les traitements contre le Covid-19

Dès le début de la campagne vaccinale contre le Covid-19, l'ANSM a mis en place un dispositif de surveillance renforcée, avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE pour surveiller l'efficacité et le

profil de sécurité des vaccins disponibles en France. Avec pour objectif de réaliser une évaluation continue afin d'être en capacité de prendre rapidement les mesures qui s'imposeraient et permettre aux autres autorités de santé d'adapter, si nécessaire, la stratégie de vaccination.

La surveillance épidémiologique des vaccins contre le Covid-19

EPI-PHARE s'est particulièrement investi en 2021 dans la surveillance épidémiologique des vaccins contre le Covid-19 et a apporté de nombreux éléments sur l'efficacité et la sécurité des vaccins.

Fortement mobilisées dès le début de l'épidémie de Covid-19, ses équipes ont ainsi appliqué aux vaccins leurs nombreux travaux menés depuis le confinement de mars 2020 sur l'utilisation des médicaments, les facteurs de risque d'hospitalisation et de décès à l'hôpital pour Covid-19 et les risques liés à certains médicaments.

CHEZ LES PLUS DE 50 ANS : VACCINS EFFICACES SUR LES FORMES GRAVES À PLUS DE 90%

Tels sont les résultats qu'EPI-PHARE a apportés sur l'efficacité en vie réelle des vaccins contre le Covid-19 en France chez les personnes de plus de 50 ans. Cette réduction du risque d'hospitalisation pour Covid-19 mesuré à partir de 2 semaines après l'injection de la seconde dose a également été confirmée dans les départements d'outre-mer. Le vaccin à adénovirus Ad26.COV2.S de Janssen présentait toutefois une efficacité absolue de 59%, apportant des preuves supplémentaires en faveur de l'administration d'une dose de vaccin à ARNm chez les personnes ayant reçu ce vaccin.

VACCIN À BASE D'ARN MESSAGER (ARNm) BNT1262b2 DE PFIZER/BIONTECH : SANS RISQUE ACCRU D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES GRAVES

EPI-PHARE a constaté que ce vaccin n'est pas apparu associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires graves (embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, ou accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique) chez les personnes âgées de plus de 18 ans. Les vaccins à adénovirus apparaissent toutefois associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire chez les personnes âgées de 18 à

74 ans. Par ailleurs, EPI PHARE a quantifié le risque de myocardite et péricardite chez les personnes âgées de 12 à 50 ans après la vaccination Covid-19, qui reste peu fréquent et d'évolution favorable. Ce risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre le Covid-19 avec un vaccin ARNm (Pfizer BioNTech et Moderna) est augmenté en particulier chez les jeunes de moins de 30 ans, plus élevé avec le vaccin Moderna et plus élevé après la deuxième injection.

AUTRES FAITS MARQUANTS

- EPI-PHARE a mis en évidence la très faible fréquence des cas d'hospitalisation et de décès pour Covid-19 chez les personnes vaccinées en France au 31 juillet 2021. Le risque résiduel de forme sévère du Covid-19 après un schéma vaccinal complet reste fortement associé à l'âge et à la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Ce risque augmente fortement avec le nombre de comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentent une faible proportion des hospitalisations pour Covid et des décès.
- Le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin était de 29,8% début janvier 2022, soit un taux très nettement supérieur à celui des femmes de même âge qui n'étaient pas enceintes. Ce taux élevé qui a diminué par rapport à novembre et décembre, est resté plus élevé au cours du 3^e trimestre de grossesse qu'au premier trimestre, et plus élevé dans les populations de femmes enceintes les plus jeunes, les plus défavorisées et celles résidant dans les Drom Com, en Paca ou en Corse.

11 articles portant sur le Covid-19 ont été publiés par EPI-PHARE dans des revues internationales à comité de lecture

BILLIOTI DE GAGE, S., DROUIN, J., DESPLAS, D., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.

Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor use in France during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Ophthalmology*, 2021, vol. 139(2), p. 240-242.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5594>

BOTTON, J., DRAY-SPIRA, R., BARICAULT, B., DROUIN, J., BERTRAND, M., JABAGI, M.-J., WEILL, A., & ZUREIK, M.

Reduced risk of severe Covid-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine*, 2021, vol. 40(3), p. 414-417.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.009>

MEYER, A., DROUIN, J., ZUREIK, M., WEILL, A., & DRAY-SPIRA, R.

Colonoscopy in France during the Covid-19 pandemic. *International Journal of Colorectal Disease*, 2021, vol. 36, p. 1073-1075.
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03816-3>

MEYER, A., SEMENZATO, L., ZUREIK, M., WEILL, A., CARBONNEL, F., & DRAY-SPIRA, R.

Risk of severe Covid-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2021, vol. 54(2), p. 160-166.
<https://doi.org/10.1111/apt.16410>

PENSO, L., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., ZUREIK, M., & SBIDIAN, E.

Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the Covid-19 pandemic. *British Journal of Dermatology*, 2021, vol. 185(3), p. 671-673.
<https://doi.org/10.1111/bjd.20406>

PENSO, L., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., ZUREIK, M., & SBIDIAN, E.

Psoriasis-related treatment exposure and hospitalization or in-hospital mortality due to Covid-19 during the first and second wave of the pandemic: Cohort study of 1,326,312 patients in France. *British Journal of Dermatology*, 2021, vol. 186, p. 59-68.
<https://doi.org/10.1111/bjd.20659>

ROLAND, N., DROUIN, J., DESPLAS, D., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.

Effects of the coronavirus disease 2019 [Covid-19] Lockdown on the use of contraceptives and ovulation inductors in France. *Obstetrics & Gynecology*, vol. 137(3), p. 415-417.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004281>

ROLAND, N., DROUIN, J., DESPLAS, D., DURANTEAU, L., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.

Impact of coronavirus disease 2019 [Covid-19] on contraception use in 2020 and up until the end of April 2021 in France. *Contraception*, 2021, vol. 108, p.50-55.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.12.002>

SEMENTZATO, L., BOTTON, J., DROUIN, J., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.

Chronic diseases, health conditions and risk of Covid-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: A cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2021, vol. 8, 100158.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>

SEMENTZATO L., BOTTON J., DROUIN J., BARICAULT B., VABRE C., CUENOT F., PENSO L., HERLEMONT P., SBIDIAN E., WEILL A., DRAY-SPIRA R., & ZUREIK M.

Antihypertensive drugs and Covid-19 risk. *Hypertension*, 2021, vol. 77(3), p. 833-842.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314>

TAINE, M., OFFREDO, L., DROUIN, J., TOUBIANA, J., WEILL, A., ZUREIK, M., & DRAY-SPIRA, R.

Mandatory infant vaccinations in France during the Covid-19 pandemic in 2020. *Frontiers in Pediatrics*, 2021,9.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.666848>

La pharmacovigilance renforcée des vaccins et des traitements contre le Covid-19^[92]

Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'ANSM a développé différents types d'action : l'amélioration du contenu de la déclaration des effets indésirables, la détection et l'analyse croisée des différentes sources de données, la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance, une collégialité accrue, une transparence totale sur les expertises menées et une articulation au fil de l'eau entre la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie.

En cette période d'afflux massif des signalements, le contenu des formulaires de déclaration des effets indésirables du portail de signalement a été amélioré pour intégrer le recueil des données complémentaires concernant la vaccination contre le Covid-19. Cette déclaration a été facilitée par des champs du formulaire pré-remplis pour certaines données du vaccin. Le traitement des signalements par les CRPV a été optimisé grâce à une interconnexion entre le portail de signalement et la base nationale de pharmacovigilance, ainsi qu'un module d'intelligence artificielle pour la priorisation et le précodage des cas. L'enquête de pharmacovigilance est organisée autour de l'analyse transversale et collégiale par les CRPV rapporteurs de l'ensemble des effets indésirables de chacun des vaccins. Ces adaptations et cette organisation permettent de surveiller les effets déjà connus mais surtout d'identifier et de se focaliser sur des effets indésirables les plus graves et inattendus (en termes de nouveauté, de fréquence ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque proportionnées. Une analyse spécifique des effets indésirables pendant la grossesse est également mise en place.

Un croisement des signaux, notamment avec les données émanant des essais cliniques, de la veille documentaire scientifique, ainsi que des analyses européennes et mondiales est également réalisé et discuté dans le cadre d'un comité regroupant les experts de l'ANSM, les CRPV rapporteurs mais également des professionnels de santé experts de certaines pathologies ou physiopathologies.

À l'issue de chaque comité de suivi, l'Agence publie sur son site internet une synthèse illustrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance et mettant en exergue les nouveaux événements ou signaux potentiels identifiés, ainsi que de manière alternée, des focus sur certaines populations et/ou problématiques ou rapports détaillés pour chaque vaccin.

SUSPENSION TEMPORAIRE DE L'UTILISATION DE VAXZEVRIA EN FRANCE POUR LES MOINS DE 55 ANS

Le 15 mars 2021, cette suspension temporaire a été décidée à la suite de signalements, dans plusieurs pays européens, de la survenue de troubles de la coagulation, tels que des événements thromboemboliques, chez des personnes vaccinées avec Vaxzevria.

Des cas ayant été également rapportés en France, les CRPV rapporteurs de l'enquête sur Vaxzevria ont réalisé, à la demande de l'ANSM, une revue des cas de troubles de la coagulation recueillis par le réseau des CRPV depuis le début de la vaccination. Ils ont également contribué avec l'Agence à l'évaluation des données au niveau européen.

[92] Lire aussi "Regards sur... Surveillance renforcée : un atout clé pour rassurer et protéger", p.142.

Sur la base de ces analyses, la HAS a recommandé l'utilisation du vaccin Vaxzevria uniquement chez les personnes de plus de 55 ans.

L'ANSM a poursuivi, en lien avec les CRPV, ses analyses des cas de troubles de la coagulation et a créé un comité scientifique temporaire (CST) spécifiquement dédié à cette problématique. Composé de scientifiques, de cliniciens, d'associations d'usagers du système de santé et d'institutions publiques, ce comité a eu pour objectifs d'apporter une expertise complémentaire à celle des comités de suivi de pharmacovigilance sur l'analyse des cas rapportés en France, de contribuer aux réflexions sur le mécanisme possible de ces événements, d'identifier des facteurs de risque potentiels et les éventuelles mesures post-vaccination à mettre en œuvre.

Sur la base de ces travaux, l'ANSM a considéré que l'utilisation du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) chez les plus de 55 ans recommandée par la HAS pouvait être maintenue. Ils ont également permis d'établir des recommandations pour les professionnels de santé afin d'améliorer la prise en charge des patients. Ces troubles font l'objet de mention dans le RCP et la notice des vaccins Vaxzevria et Janssen.

VACCINATION PAR COMIRNATY OU SPIKEVAX : NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET SURVEILLANCE RENFORCÉE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Suite à la publication d'informations dans les médias sur la survenue de myocardites chez des hommes jeunes en Israël après une deuxième dose du vaccin Comirnaty, l'ANSM a demandé aux CRPV rapporteurs d'effectuer une revue des données relatives aux cas de myocardites et péricardites recueillis par le réseau des CRPV en France depuis le début de la vaccination avec Comirnaty et Spikevax.

Le comité de suivi a conclu en juillet 2021 que des myocardites et des péricardites pouvaient très rarement survenir suite à une vaccination par Comirnaty ou Spikevax. Les cas étaient principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggéraient que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination était identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite dans la population générale. Cette conclusion a également été partagée au niveau européen. Suite à l'identification de ces risques, l'ANSM a recommandé à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts), ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin. Ces effets indésirables ont été listés par l'EMA dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices. Une lettre a également été envoyée aux professionnels de santé.

Des analyses complémentaires menées au cours de l'été 2021 par les CRPV ont mis en évidence un taux de notification des cas de myocardite chez les hommes de 18 à 29 ans plus important après un schéma complet avec le vaccin Spikevax qu'avec Comirnaty. Ce signal a conduit l'ANSM à demander à EPI-PHARE de réaliser une étude de pharmaco-épidémiologie pour caractériser le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins ARNm chez les sujets âgés de 12 à 50 ans en France. Cette étude a confirmé le signal observé par la pharmacovigilance. Ces données ont été partagées avec la Haute Autorité de santé (HAS) au niveau national, qui a recommandé le recours au vaccin Comirnaty chez les moins de 30 ans, qu'il s'agisse de primo-vaccination ou du rappel. Des analyses ont été menées au niveau européen et ont confirmé les évaluations nationales. Les résumés des caractéristiques du produit et les notices ont été complétés avec le taux d'incidence des cas de myocardite et péricardite.

VACCINS COVID-19 : CRÉATION D'UN COMITÉ SCIENTIFIQUE TEMPORAIRE AFIN D'ANALYSER LES ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES RARES ATYPIQUES

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre le Covid-19, l'ANSM a réuni un comité scientifique temporaire "Vaccins Covid-19 et thromboses rares atypiques" afin d'analyser les événements thrombotiques rares et inhabituels observés chez des personnes vaccinées. Composé de scientifiques, de cliniciens, de représentants d'associations d'usagers du système de santé et d'institutions publiques, ce comité s'est réuni entre avril et mai 2021.

Le comité avait notamment pour objectifs d'apporter une expertise complémentaire à celle des comités de suivi de pharmacovigilance sur l'analyse des cas rapportés en France, de contribuer aux réflexions sur le mécanisme possible de ces événements, d'identifier des facteurs de risque potentiels et les éventuelles mesures post-vaccination à mettre en œuvre.

Ces travaux ont porté sur l'ensemble des vaccins utilisés contre le Covid-19 (vaccins à ARN ou vaccins à vecteur adénoviral).

À l'issue de ses travaux, le comité a considéré que seuls les vaccins à vecteur adénoviral (Janssen et AstraZeneca) étaient concernés par ce risque mais que leur balance bénéfice/risque absolue dans cette indication demeurerait néanmoins positive. Le comité a émis des réserves quant à l'utilisation des vaccins à vecteur adénoviral chez les plus jeunes, au vu du risque de thrombose et du bénéfice individuel attendu plus limité.

Les conclusions du comité ont été partagées avec l'EMA. Les synthèses et la conclusion des travaux sont disponibles sur le site internet de l'Agence.

VACCINATION ANTI-COVID ET RISQUE D'ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT : MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF DE SURVEILLANCE RENFORCÉE SPÉCIFIQUE

Une surveillance continue du profil de sécurité des vaccins contre le Covid-19 disponibles en France chez les femmes enceintes et allaitantes a été mise en place.

Il s'agit d'un dispositif de surveillance renforcée qui a accompagné la campagne vaccinale contre le Covid-19 par l'ANSM avec le réseau des CRPV. Ce suivi est effectué à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées et leur entourage.

Sur la base de ce suivi, l'ANSM a été régulièrement interrogée par le ministère des Solidarités et de la Santé sur l'évolution des connaissances sur les effets indésirables des vaccins chez les femmes enceintes et allaitantes afin de participer à l'adaptation de la stratégie de vaccination (priorisation des femmes enceintes à la vaccination au cours du 2^e trimestre de grossesse, éligibilité des femmes enceintes à la vaccination dès le 1^{er} trimestre de grossesse).

En complément, une étude de cohorte prospective appelée "Covacpreg" coordonnée par les CRPV de Lyon et de Toulouse a été mise en place en vue d'approfondir les connaissances sur les vaccins contre le Covid-19. Cette étude a pour objectif de suivre les femmes enceintes exposées à un vaccin contre le Covid-19, qu'elles aient ou non présenté un évènement indésirable, pour évaluer les effets potentiels des vaccins sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ou nouveau-né et sur la mère.

L'ensemble de ces informations est diffusé et régulièrement mis à jour dans le dossier thématique : "Covid-19 - Vaccins et femmes enceintes" sur le site internet de l'ANSM.



SURVEILLANCE RENFORCÉE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19

En collaboration avec le réseau national des centres de pharmacovigilance, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques.

Toutes les molécules utilisées dans ce contexte ont été suivies, notamment l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir. Deux enquêtes de pharmacovigilance ont été mises en place, une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis le 27 mars 2020 en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19 et une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements. Ces enquêtes ont fait l'objet d'une présentation régulière lors des réunions du comité de suivi dédié ANSM/CRPV créé à cet effet. Chaque réunion de ce comité a été suivie d'une publication régulière sur le site de l'ANSM.



AUTRES FAITS MARQUANTS

• Au cours de l'année 2021, l'ANSM a :

- mobilisé 22 experts CRPV et externes (13 rapporteurs des enquêtes, des experts en hépato/immunologie, allergologie, neurologie, dermatologie, néphrologie, hématologie, gastrologie, cardiologie, médecine interne, psychiatrie) pour la réalisation des enquêtes de pharmacovigilance ;
- tenu 38 comités de suivi sur les vaccins contre le Covid-19 avec les CRPV depuis le 7 janvier, tous suivis d'une communication circonstanciée ;
- contacté, en complément des experts sus mentionnés, des représentants de certaines spécialités (Société française d'HTA pour les poussées hypertensives ou CNGOF pour les troubles menstruels par exemple) ou d'autres institutions (ABM pour les greffes hépatiques ou centre national de référence CNR pour les cas de MCJ par exemple) ;

- présenté régulièrement des travaux à la formation experte du comité scientifique permanent de surveillance du médicament et pharmacovigilance et a demandé l'avis de ses membres, notamment sur les documents d'information à destination des patients et/ou professionnels de santé produits par l'Agence ;

- organisé 2 réunions d'échanges avec l'ensemble de ses parties prenantes.

• Vaccin Pfizer Cominarty : une affiche d'alerte sur les risques de confusion entre les flacons

"ATTENTION Risque de confusion entre les flacons"... Cette accroche sur une affiche conçue par l'ANSM a alerté face à un risque d'erreur médicamenteuse entre les différentes présentations du vaccin Pfizer (adulte et pédiatrique). Mise à disposition des centres de vaccination et des professionnels de santé concernés, cette affiche vise à prévenir le risque en attirant l'attention sur les couleurs de bouchons des différents flacons.



Données
2021

+ de 123 millions d'injections en France en 2021

avec 128 510 cas de pharmacovigilance recensés

RÉPARTITION DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE RECENSÉS SUR LES VACCINS

+ de 80 000 cas d'effets indésirables **pour plus de 97 millions d'injections du vaccin Comirnaty** ont été déclarés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les quatre CRPV rapporteurs (deux experts de Bordeaux, un de Marseille, un de Toulouse et un de Strasbourg)

+ de 28 000 cas d'effets indésirables **pour près de 8 millions d'injections du vaccin VaxZevria** ont été signalés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Amiens et Rouen)

+ de 18 000 cas d'effets indésirables **pour plus de 17 millions d'injections du vaccin Spikevax** ont été déclarés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Lille et Besançon)

+ de 1 200 cas d'effets indésirables **pour plus de 1 million d'injections du vaccin Janssen** ont été signalés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Lyon et Grenoble).

PHARMACOVIGILANCE DES TRAITEMENTS UTILISÉS POUR DES PATIENTS ATTEINTS DE COVID-19 :

2 334 cas de pharmacovigilance ont été déclarés au réseau des 31 CRPV concernant des traitements utilisés pour des patients atteints de Covid-19

29 rapports ont été publiés pour l'ensemble des traitements.

21 réunions du comité de suivi ont eu lieu