



RAPPORT d'activité sur le COVID-19

EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GROUPEMENT D'INTÉRÊT
SCIENTIFIQUE ANSM-CNAM

 www.epi-phare.fr

 contact@epi-phare.fr

SOMMAIRE

Avant-Propos	4
Mobilisation et impact d'EPI-PHARE face au COVID-19	5
Utilisation des produits de santé pendant l'épidémie	7
Utilisation des médicaments en France pendant et après le confinement	7
COVID-19 et interventions chirurgicales courantes impliquant des dispositifs médicaux implantables	8
Utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 29 juin 2022	9
Recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2 en 2021.	11
Risques de Covid-19 grave associés à certains médicaments	13
Utilisation au long cours d'antipaludéens de synthèse et risque de survenue de formes graves ou létales de COVID-19	13
Statines pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et hospitalisation pour COVID-19	14
Aspirine à faible dose et formes graves de COVID-19	14
Anti-hypertenseurs et risque de COVID-19	15
Exposition aux traitements liés au psoriasis et hospitalisation ou mortalité hospitalière due au COVID-19	18
Risque de formes graves de COVID-19 et médicaments des MICI	19
Vaccins ROR et risque d'hospitalisation pour COVID-19 chez les enfants	19
Transplantation d'organes solides et hospitalisation pour COVID-19	20
Facteurs de risque de COVID-19 grave	21
Surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre le Covid-19	25
Travaux préparatoires	26
Utilisation des vaccins ARNm monovalents et bivalents	27
Couverture vaccinale chez les femmes enceintes	28
Efficacité des vaccins contre les formes graves de COVID-19	30
Risques associés aux vaccins	33
Conclusion	38
Production scientifique d'EPI-PHARE sur le COVID-19	39
Articles généraux	39
Utilisation des produits de santé pendant l'épidémie	39
Risques de COVID-19 grave associés à certains médicaments	40
Facteurs de risque de COVID-19 grave	41
Surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre le COVID-19	42

<i>Travaux préliminaires</i>	42
<i>Utilisation des vaccins monovalents et bivalents</i>	42
<i>Couverture vaccinale chez les femmes enceintes</i>	42
<i>Efficacité des vaccins contre les formes graves de Covid-19</i>	42
<i>Risques associés aux vaccins</i>	43

AVANT-PROPOS

"UNE TRÈS FORTE MOBILISATION D'EPI-PHARE DANS LE CADRE DE LA PANDÉMIE DE COVID-19"

Créé en décembre 2018 par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), EPI-PHARE mobilise en un lieu unique des expertises en épidémiologie, biostatistique et data management pour apporter une expertise publique indépendante en épidémiologie des produits de santé aux autorités sanitaires.

EPI-PHARE réalise, coordonne et met en œuvre, dans la limite de ses moyens actuels, un programme d'études épidémiologiques en vie réelle sur les produits de santé, indépendant des intérêts privés, à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Depuis 2020, EPI-PHARE s'est fortement mobilisé dans la gestion de la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 qui a touché la France et le Monde entier.

Les différentes réalisations d'EPI-PHARE lors de cette crise sanitaire sont reprises dans ce rapport d'activité qui montre l'agilité de la structure à produire des résultats dans des délais contraints et à les valoriser dans des revues internationales à comité de lecture.

Plus que jamais depuis 2020, l'ensemble du personnel d'EPI-PHARE s'est mobilisé au service de la santé de la population française et pour apporter aux autorités de santé des données scientifiques robustes et indépendantes.

Pr. Mahmoud Zureik
Directeur d'EPI-PHARE

MOBILISATION ET IMPACT D'EPI-PHARE FACE AU COVID-19

Dès le début de la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19, EPI-PHARE a rappelé auprès de ses membres institutionnels son engagement total et son entière mobilisation dans la poursuite de ses missions en cette période exceptionnelle. L'ensemble du personnel d'EPI-PHARE est ainsi resté mobilisé pour assurer ses missions, y compris au contact des malades au sein des établissements de santé pour les cliniciens.

EPI-PHARE s'est pleinement mobilisé pour réorienter une partie de son programme de travail sur des thématiques concernant l'épidémie de COVID-19. Ainsi, depuis le 1er confinement de mars 2020, **EPI-PHARE a mobilisé son expertise pour quantifier et caractériser l'utilisation et les risques des produits de santé concernés par cette situation de crise, et a produit des connaissances majeures pour les pouvoirs publics conformément à l'axe de son programme de travail ciblé sur les situations d'urgence et les crises sanitaires.** Organisée en mode projets, l'équipe d'EPI-PHARE impliquée sur les sujets COVID-19 a représenté jusqu'à 70% de ses effectifs qui ont par ailleurs développé de nouveaux outils et méthodologies pour la pharmaco-épidémiologie.

Plus spécifiquement, **EPI-PHARE a engagé la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie selon un programme de travail décliné en 4 axes thématiques :**

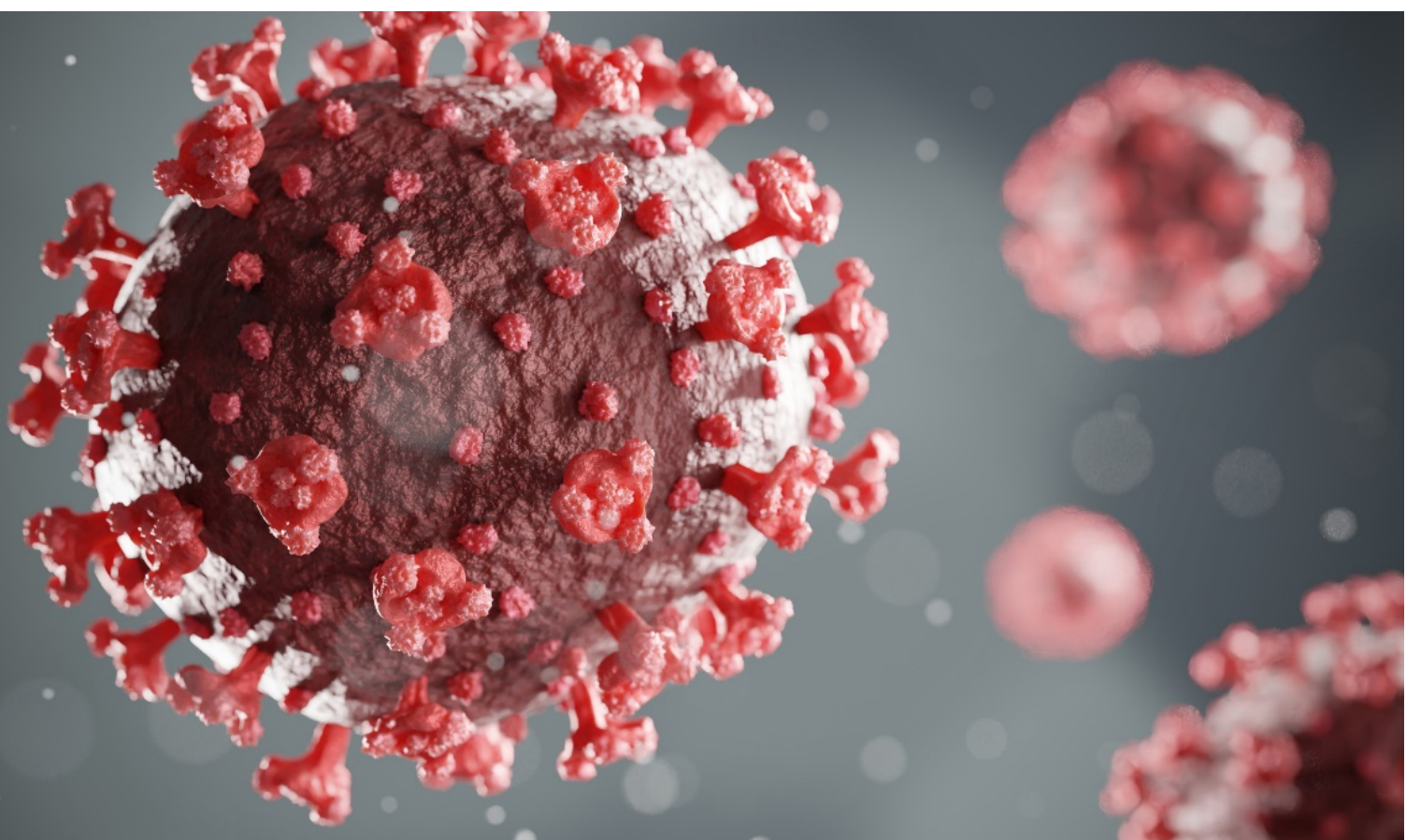
- ❖ Utilisation des produits de santé en France pendant et après le confinement ;
- ❖ Risques de forme grave COVID-19 associés à certains médicaments ;
- ❖ Analyse des facteurs associés au risque de COVID-19 en population générale France et des facteurs de risque résiduel avant et après vaccination ;
- ❖ Volet pharmaco-épidémiologie du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19 (études de risques et d'efficacité).

Les résultats des études réalisées par EPI-PHARE depuis le début de l'épidémie ont été largement repris pour des prises de décisions par les autorités sanitaires. Ils ont ainsi permis de fournir en temps utile des arguments en faveur de la mise en œuvre de mesures visant à la poursuite de la vaccination des nourrissons et des diagnostics et traitements de certaines maladies pendant l'épidémie, ou encore en faveur de l'adaptation de la stratégie vaccinale contre la COVID-19 en incluant dans les publics prioritaires certains groupes de patients les plus à risque d'être hospitalisés ou de décéder pour COVID-19 (trisomie 21 notamment). Ils ont également permis aux autorités françaises d'adapter les recommandations vaccinales suite à la quantification du risque de myocardite chez les jeunes de moins de 30 ans avec les vaccins à ARN messager.

En parallèle de la mise à disposition du public des rapports d'études rendus publics, EPI-PHARE s'est attaché à publier ses résultats dans des revues internationales à comité de lecture. La publication

dans des revues scientifiques poursuivait le double objectif de relecture des travaux par les pairs pour conforter la crédibilité scientifique d'EPI-PHARE, et de transparence pour enrichir les données de la science dans la lutte contre la pandémie au niveau international. **Depuis le début de l'épidémie, EPI-PHARE a ainsi rendu publics 33 rapports et publié 36 articles dans des revues internationales.**

Ce rapport reprend l'ensemble des données produites par EPI-PHARE depuis le début de la pandémie de COVID-19, en accord avec les 4 axes thématiques qui ont permis d'évaluer l'utilisation des produits de santé en France pendant et après le confinement, les risques de forme grave COVID-19 associés à certains médicaments, les facteurs associés au risque de COVID-19 en population générale France et des facteurs résiduels après vaccination, et l'efficacité et les risques des vaccins dans le cadre du volet pharmaco-épidémiologie du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19 déployé en France.



UTILISATION DES PRODUITS DE SANTÉ PENDANT L'ÉPIDÉMIE

Dans le contexte sanitaire exceptionnel qu'a connu la France avec un premier confinement strict imposé au niveau national dès le 17 mars 2020, EPI-PHARE s'est mobilisé pour étudier de façon réactive l'utilisation des produits de santé par la population qui pouvait faire face à des difficultés d'accès aux professionnels de santé. EPI-PHARE a également entrepris d'étudier, après leur disponibilité sur le marché français et la diffusion de leurs recommandations d'emploi, l'utilisation des produits de santé utilisés dans la lutte contre le COVID-19. Sur cette thématique de l'utilisation des produits de santé pendant l'épidémie, EPI-PHARE a publié 10 rapports et 9 articles dans des revues à comité de lecture.

Utilisation des médicaments en France pendant et après le confinement

L'épidémie de COVID-19 avec toutes ses conséquences organisationnelles dans la filière de soins et sur la population en général a profondément déstabilisé la consommation de médicaments de ville en France.

EPI-PHARE a réalisé depuis le début du premier confinement en mars 2020 et sur une période de plus d'un an et demi, le suivi de la consommation des médicaments de plus de 50 classes thérapeutiques sur ordonnance délivrés en ville en France pour l'ensemble de la population française, à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Les résultats après analyse de plus de 4 milliards de lignes de prescriptions remboursées par l'assurance maladie pour l'ensemble de la population française ont permis d'identifier de façon très réactive des impacts collatéraux de l'épidémie notamment en termes d'accès aux soins, de retards de diagnostic et de dégradation de la santé physique et mentale.

Ce suivi de la consommation médicamenteuse en France a montré entre autres un phénomène de stock de médicaments au début du premier confinement, avec une très forte croissance de la délivrance de médicaments prescrits en pharmacie pour les maladies chroniques (médicaments pour les pathologies cardiovasculaires, diabète, troubles mentaux notamment).

Les résultats ont également montré une très forte baisse de la dispensation de médicaments pour le diagnostic par imagerie (IRM, scanner, colonoscopie) et la baisse de la vaccination obligatoire des enfants, ce qui a conduit les autorités françaises à demander le maintien et l'amplification de la vaccination obligatoire des enfants (communiqués de presse de la Haute Autorité de Santé (HAS)

appelant à reprendre d'urgence les vaccinations, en priorité chez les nourrissons et les personnes fragiles)¹ et à appeler les Français à continuer à se soigner (communiqué de presse de la CNAM).²

Dans cette vaste étude, EPI-PHARE a également souligné l'augmentation de l'utilisation des anxiolytiques, des hypnotiques et des antidépresseurs avec de fortes augmentations de la dispensation et de l'initiation de ces produits par rapport à l'attendu. Globalement, sur la période de plus d'un an depuis le début du premier confinement, entre mars 2020 et avril 2021, il y a eu +1,9 million de dispenses d'antidépresseurs, +440 000 d'antipsychotiques, +3,4 millions d'anxiolytiques et +1,4 million d'hypnotiques par rapport aux chiffres attendus, reflétant très probablement l'impact psychologique important de l'épidémie de COVID-19 et de ses conséquences sociales, professionnelles et économiques.

EPI-PHARE a également noté que début 2021, le nombre de traitements prescrits et délivrés d'antidiabétiques et de statines (traitement des troubles lipidiques et en prévention cardiovasculaire) a augmenté pour atteindre de l'ordre de + 5% fin avril 2021. Cette augmentation concerne tout particulièrement les instaurations de traitement chez des patients non traités auparavant : ainsi, on observe depuis le début d'année 2021 une hausse marquée par rapport à l'attendu des instaurations notamment pour les antihypertenseurs +69 000 (+14,7%), les antidiabétiques +15 000 (+11%), et les statines +61 000 (+24%). Ces augmentations marquantes peuvent notamment s'expliquer par les effets délétères sur la santé de la baisse contrainte de l'activité physique imposée par la succession des différentes mesures de restrictions nécessaires au niveau national pour lutter contre l'épidémie.

COVID-19 et interventions chirurgicales courantes impliquant des dispositifs médicaux implantables

La pandémie de COVID-19 ayant également eu un fort impact sur les activités de chirurgie au sein des établissements de santé, EPI-PHARE a cherché à quantifier les évolutions de cinq procédures chirurgicales en 2020 et début 2021 : la chirurgie de la cataracte, les arthroplasties de la hanche et du genou, la revascularisation coronaire avec angioplastie et la stimulation cardiaque définitive.

Ce travail a porté sur l'ensemble de la population française à partir des données du SNDS. Il a montré une diminution importante de l'activité chirurgicale en 2020 comparée à celle attendue et dans une moindre mesure de janvier à avril 2021, pour cinq types d'interventions courantes impliquant des dispositifs médicaux implantables (DMI).

¹ COVID-19 : la HAS appelle à reprendre d'urgence les vaccinations, en priorité chez les nourrissons et les personnes fragiles. Communiqué de presse - Mis en ligne le 16 juin 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3189882/fr/covid-19-la-has-appelle-a-reprendre-d-urgence-les-vaccinations-en-priorite-chez-les-nourrissons-et-les-personnes-fragiles

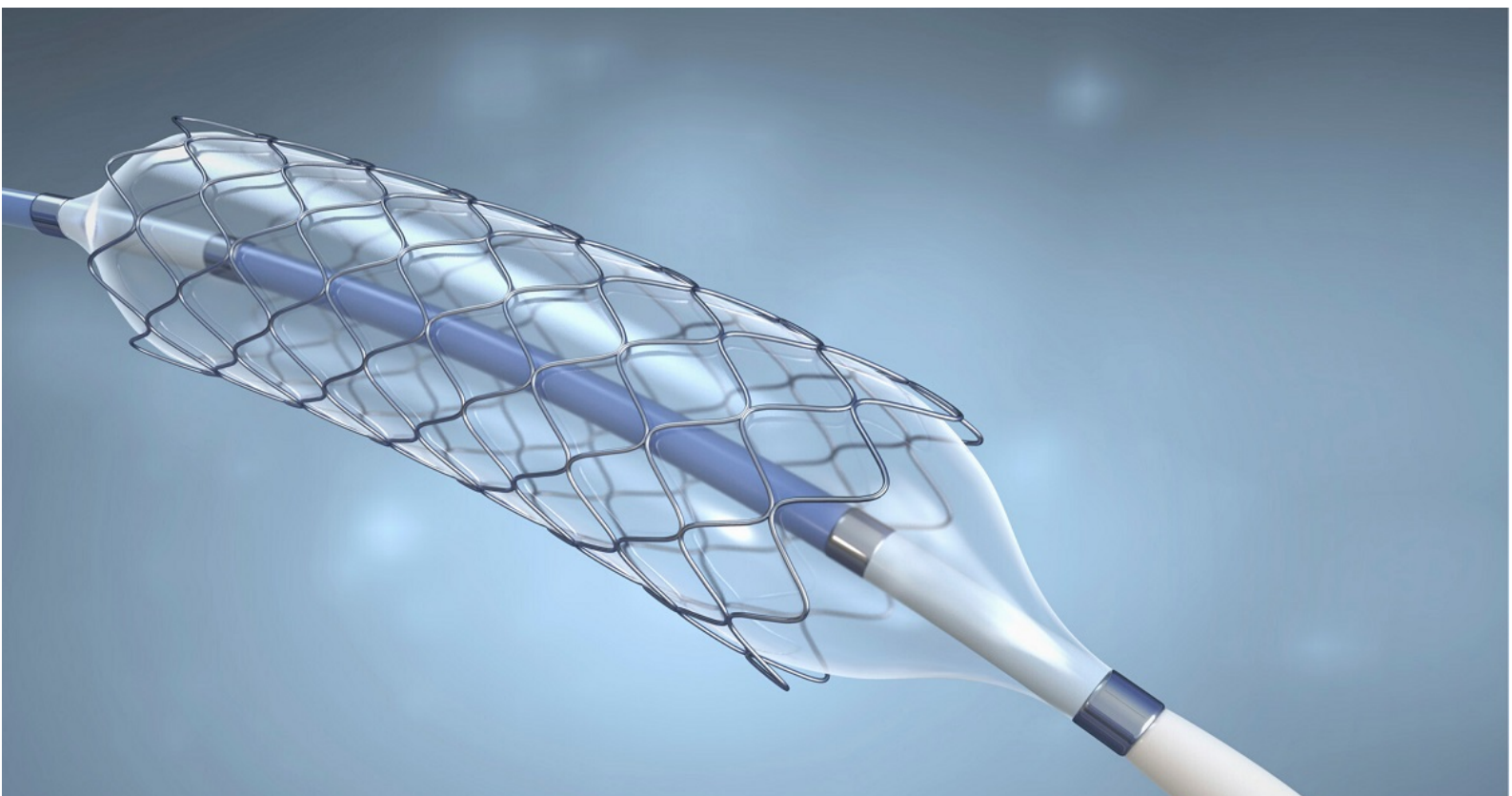
² Deuxième vague de la Covid-19 : pourquoi il faut continuer à se soigner – Mis en ligne le 20 novembre 2020 <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/2020-11-16-cp-deuxieme-vague-covid19-continuer-soins>

L'arthroplastie avec prothèse de genou était en forte baisse de -25% en 2020 et de -19% entre janvier et avril 2021. La chirurgie de la cataracte (cristallin artificiel) était en forte baisse (-22%) en 2020 et en baisse modérée (-3%) entre janvier et avril 2021. L'arthroplastie avec prothèse de hanche était en baisse, de -13% en 2020 et de -7,5% entre janvier et avril 2021. L'angioplastie coronaire (stent) était en baisse de -11% en 2020 et de -6% entre janvier et avril 2021, par rapport à l'attendu sur les mêmes périodes. La stimulation cardiaque définitive (pacemaker) était en baisse modérée de -3% en 2020 et en hausse relative de +2% entre janvier et avril 2021. Les hospitalisations en situation urgente (syndrome coronaire aigu nécessitant le recours à des stents coronaires ou fracture du col fémoral nécessitant une prothèse de hanche) étaient également en baisse par rapport à l'attendu, mais dans une moindre mesure.

Cette étude a permis de quantifier pour la première fois à l'échelle nationale à quel point l'épidémie de COVID-19 a bouleversé l'activité chirurgicale programmable et urgente impliquant le recours à l'implantation de dispositifs médicaux. Cela avec des conséquences organisationnelles et des impacts potentiels sur la population française en termes de morbi-mortalité. Plusieurs facteurs liés à l'épidémie et aux mesures prises par les pouvoirs publics en 2020 et 2021 pour l'endiguer expliquent nos résultats, parmi lesquelles la mise en place au niveau national de 3 périodes de restrictions des déplacements de la population, la crainte persistante des patients sur le risque de contamination par la COVID-19, la déprogrammation des activités chirurgicales, la diminution de la capacité des chambres, la limitation du stock de certains médicaments à base de curares, la mobilisation des équipes soignantes dans les unités COVID-19 et l'épuisement de ces équipes soignantes.

Utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 29 juin 2022

Le 20 janvier 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après un avis favorable de l'ANSM concernant le rapport bénéfice/risque, pour le médicament Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de



supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. L'utilisation du médicament dans le cadre de cet accès précoce a démarré le 4 février 2022. Ce médicament a obtenu en parallèle une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 28 janvier 2022. Il peut être prescrit dans le cadre de son AMM en France depuis le 06 mai 2022.

EPI-PHARE a ainsi réalisé une première étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système national des données de santé (SNDS) afin de décrire le profil (caractéristiques socio-démographiques et comorbidités) des utilisateurs de Paxlovid et d'évaluer le risque d'une interaction médicamenteuse avec le Paxlovid.

Cette étude montre qu'en France, entre le 4 février et le 29 juin 2022, 12 179 personnes avaient eu au moins une délivrance de Paxlovid. Les utilisateurs de Paxlovid étaient âgés en moyenne de 66 ans et 54% étaient des femmes. Les utilisateurs de Paxlovid qui avaient initié leur traitement plus tôt, dans la période février-avril 2022, avaient un âge moyen similaire à ceux qui l'avaient initié plus tard (mai-juin). Mais ces patients avaient plus de comorbidités : maladies respiratoires chroniques, cancers actifs, troubles névrotiques et de l'humeur, sclérose en plaque, et autres maladies auto-immunes.

Le taux brut global d'utilisation en France est estimé à 18 patients pour 100 000 habitants, avec des taux particulièrement élevés en Martinique, Guadeloupe, Côte-d'Or, Paris et Pyrénées-Atlantiques.

Parmi les médicaments contre-indiqués, les utilisateurs de Paxlovid pourraient avoir un risque d'exposition aux simvastatines de 2%. Parmi ceux non recommandés, le risque d'exposition au bisoprolol pourrait être de 7%.

Une deuxième étude couvrant la période du 4 février au 27 octobre 2022 a montré qu'au total, les informations disponibles ont permis d'estimer à 54 181 le nombre d'utilisateurs de Paxlovid en France entre début février et fin octobre 2022 : 978 en février, 1 722 en mars, 2 614 en avril, 2 667 en mai, 6 544 en juin, 13 512 en juillet, 5 136 en août, 6 161 en septembre, et 14 848 en octobre.

Durant cette période, le taux brut d'utilisation rapporté à la population générale a été évalué à 75 utilisateurs pour 100 000 personnes. Les 5 départements où le taux d'utilisation était le plus élevé étaient : la Martinique (333/100 000), la Guadeloupe (205/100 000), la Savoie (168/100 000), la Côte-d'Or (145/100 000), et le Vaucluse (140/100 000).

Les analyses descriptives ont porté sur les 50 818 utilisateurs de Paxlovid® pour lesquels on disposait de l'information sur l'ensemble des caractéristiques au moment de la réalisation de ce rapport. Parmi eux, l'âge moyen était de 67,0 ans (écart-type=16,4) et 55% étaient des femmes. Une personne sur six avait un cancer actif, une sur cinq un diabète, une sur dix une maladie coronaire et plus de la moitié une hypertension artérielle traitée. Par comparaison avec les 53 millions de français âgés de 18 ans et plus, les utilisateurs de Paxlovid® étaient plus âgés (67 ans vs 51 ans) et avaient plus de comorbidités en particulier de cancers actifs (14.2% vs 2.4%), d'hypertension (52.5% vs 22.6%), de diabète (19.4% vs 7.2%), de dyslipidémie (29.8% vs 12.7%), de pathologies cardiovasculaires

(maladies coronaires (10.8% vs 3.7%), de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (10.6% vs 3.0%), d'accidents vasculaires cérébraux (4.1% vs 1.6%)), de maladies respiratoires chroniques (17.0% vs 5.5%), de maladies du foie (2.4% vs 1.0%), de troubles névrotiques et de l'humeur (16.3% vs 8.0%), de sclérose en plaques (2.3% vs 0.2%), et d'autres maladies auto-immunes (9.1% vs 1.7%).

Parmi ces 50 818 utilisateurs de Paxlovid®, 14 525 (29%) l'ont utilisé entre février et juin et 36 293 (71%) entre juillet et octobre. La comparaison des caractéristiques selon la période d'utilisation montre que comparés à ceux qui l'avaient initié entre février et juin, les utilisateurs qui l'avaient initié durant la période la plus récente (juillet-octobre) étaient un peu plus âgés (67 ans vs 66 ans) et moins souvent atteints de certaines comorbidités, en particulier un cancer actif (12.6% vs 18.4%), une sclérose en plaques (1.9% vs 3.1%), ou une autre maladie auto-immune (8.5% vs 10.5%).

Globalement, au moment de la délivrance de Paxlovid® 17.2% des utilisateurs recevaient d'autres médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est non recommandée. Il s'agissait principalement d'un traitement antihypertenseur (bisoprolol, 7.8%), anticoagulant (7.1%) ou anxiolytique (3.3%), et 7.7% des médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est contre-indiquée (traitement hypolipémiant, simvastatine ou antiarythmique).

Cette deuxième étude d'utilisation montre que l'utilisation du Paxlovid® a quasiment quadruplé en France entre juillet et octobre 2022 par rapport à la période de février à juin 2022. Le profil des utilisateurs a également changé avec des utilisateurs un peu plus âgés et moins souvent atteints de cancer et de maladies auto-immunes. La poursuite du suivi de l'utilisation du Paxlovid® permettra notamment de mesurer l'impact de la mise en place de l'ordonnance dite « de dispensation conditionnelle » de Paxlovid® par les prescripteurs, permettant, depuis le 12 octobre 2022, une délivrance jusqu'à 5 jours après la prescription.

Recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2 en 2021.

Depuis le début de l'année 2020, la pandémie de COVID-19 a entraîné la prise en charge par le système de soins de patients dont l'infection par le SARS-CoV-2 se compliquait de difficultés respiratoires transitoires. Ces dernières lorsqu'elles étaient associées à une baisse de l'oxygène dans le sang (ou baisse de la saturation en oxygène) nécessitaient le recours à de l'oxygène médical.

Du fait de la capacité d'accueil limitée à l'hôpital durant le pic des vagues de COVID-19, l'oxygène à usage médical a aussi été déployé au domicile des patients en France, dans le cadre d'un parcours de soins coordonné spécifique qui utilisait un circuit de distribution déjà existant en ville. En janvier 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a proposé une liste de critères d'éligibilité à l'oxygénothérapie à domicile pour les patients atteints du COVID-19. Les patients éligibles étaient notamment, les personnes infectées par le SARS-CoV-2 et non hospitalisées au préalable pour COVID-19 avec une saturation en oxygène au repos comprise entre 90 et 92% et pas de signe de gravité de COVID-19, à l'exclusion des patients répondant aux critères suivants :

EPI-PHARE a alors réalisé une étude qui visait à décrire le recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2 n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation au préalable pour COVID-19 en France en 2021.

Au total, 15 308 personnes atteintes du COVID-19 en 2021 ont été traitées par une oxygénothérapie à domicile dont environ 19% qui résidaient dans les DROM-COM et presque 14% institutionnalisées dans des EHPAD. Les principaux résultats ont montré une forte utilisation pendant les deux vagues de la pandémie survenues en 2021 en France, et également une proportion importante de patients traités qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité proposés par la HAS. Il n'est pas exclu que, pour un certain nombre de patients, l'absence de suivi de ces critères puisse relever de situations particulières comme le choix personnel du malade ou de son entourage de ne pas être hospitalisé ou l'attente d'une place dans un établissement de santé.



Risques de Covid-19 grave associés à certains médicaments

En parallèle de l'étude de l'utilisation des produits de santé, il est également apparu important d'étudier l'impact de la prise de certains médicaments sur le risque de développer des formes graves de COVID-19. Les médicaments étudiés par EPI-PHARE concernaient aussi bien les médicaments utilisés en traitement de maladie chronique, que des médicaments identifiés par la communauté scientifique pour leur effet protecteur ou délétère vis-à-vis du COVID-19. Sur cette thématique, EPI-PHARE a publié 1 rapport et 8 articles dans des revues à comité de lecture.

Utilisation au long cours d'antipaludéens de synthèse et risque de survenue de formes graves ou létales de COVID-19

Au début de l'épidémie, l'efficacité des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine HCQ ou chloroquine) associés ou non à l'azythromycine avait été débattue mais peu d'études avaient évalué l'action préventive de ces produits sur l'infection à COVID-19.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer le risque d'hospitalisation, le risque d'intubation oro-trachéale et le risque de décès pour COVID-19 chez les patients utilisant des antipaludéens de synthèse (APS) au long cours et de les comparer aux risques en population générale.

Le travail a été réalisé à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) et des informations recueillies à partir des séjours hospitaliers (PMSI) liés à la COVID-19 et remontées exceptionnellement de manière hebdomadaire et accélérée. Les analyses ont porté sur les données issues de la remontée du 2 juin 2020 qui comprenait les informations de 71 901 patients hospitalisés pour COVID-19 sur l'ensemble du territoire national.

Entre le 1er janvier 2019 et le 15 février 2020, 54 874 patients avaient reçu au moins six délivrances remboursées d'APS (HCQ ou chloroquine), dont la dernière au cours du dernier trimestre 2019 ou début 2020. 84,3% étaient des femmes, l'âge moyen était de 55,3 ans et environ 55% résidaient dans un des territoires les plus touchés par l'épidémie (Grand Est, Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Centre-Val de Loire, Hauts-de-France).

Les résultats ont mis en évidence un sur-risque d'hospitalisation, d'intubation et de décès liés au COVID-19 parmi les patients sous APS au long cours par rapport à la population générale française. Les analyses réalisées suggèrent que ce sur-risque est expliqué par les caractéristiques liées à la pathologie chronique sous-jacente justifiant l'utilisation des APS au long cours, notamment la co-médication par corticoïdes oraux plutôt que par l'exposition aux APS elle-même.

Ces résultats ne suggèrent pas de rôle préventif de l'utilisation des antipaludéens de synthèse au long cours sur le risque de survenue d'une hospitalisation, d'une intubation ou d'un décès liés au COVID-19.

Ces résultats ne plaident pas en faveur d'une utilisation préventive de l'hydroxychloroquine dans la population, y compris la population la plus à risque, et ce en dehors d'essais thérapeutiques dédiés. Rendus publics en juin 2020, ces résultats ont été confirmés par de nombreuses autres études.

Statines pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et hospitalisation pour COVID-19

En l'absence d'un traitement spécifique du COVID-19, plusieurs médicaments existants ont été considérés comme bénéfiques, en particulier ceux ayant des activités anti-inflammatoires ou immunomodulatrices comme les statines. Outre leur effet hypolipidémiant bien connu, il a été envisagé que les statines auraient des actions bénéfiques en régulant de nombreuses voies biologiques impliquées dans des mécanismes anti-inflammatoires, immunomodulateurs ou anticoagulants. Ces médicaments se sont par exemple révélés efficaces lors d'épidémies antérieures, comme celles de la grippe à hémagglutinine de type 1 et à neuraminidase de type 1 (H1N1) et du virus Ebola. Il a également été démontré qu'ils étaient utiles pour la survie dans les infections à coronavirus du SRAS-CoV et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Toutefois, peu de données fiables sur la relation entre l'utilisation des statines et le risque d'hospitalisation attribuable au COVID-19 existaient dans la littérature.

EPI-PHARE a ainsi utilisé le Système National des Données de Santé (SNDS) pour conduire une étude de pharmaco-épidémiologie afin d'étudier le risque d'hospitalisation pour COVID-19 lié à l'utilisation des statines pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

Dans cette étude, 2 058 249 adultes de plus de 40 ans dans le groupe statine et 2 058 249 dans le groupe témoin, composé de 46,6% d'hommes avec un âge moyen de 68,7 ans ont été suivis du 15 février 2020 au 15 juin 2020. Les utilisateurs de statines avaient un risque d'hospitalisation pour COVID-19 inférieur de 16% à celui des non-utilisateurs. Des résultats similaires avec le décès à l'hôpital pour COVID-19 ont également été trouvés.

Les résultats de cette étude confirment que l'utilisation de statines pour la prévention primaire est associée à des risques plus faibles d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès à l'hôpital pour COVID-19.

Aspirine à faible dose et formes graves de COVID-19

L'aspirine à faible dose a été identifiée comme un candidat médicament potentiel pour traiter ou prévenir les formes graves de COVID-19. En effet, les plaquettes semblent être hyper-réactives dans le COVID-19 et l'aspirine étant un agent antiplaquettaire, il était envisagé que son utilisation précoce par les patients atteints de COVID-19 réduise le risque d'aggravation et l'incidence des complications cardiovasculaires et de la mortalité. L'aspirine avait ainsi été incluse dans l'essai RECOVERY, le plus grand essai clinique de traitements pour les patients hospitalisés avec le COVID-19 au Royaume-Uni, qui a récemment conclu qu'il n'y avait aucun effet de l'aspirine sur la réduction de la mortalité

à 28 jours. D'autres études ont eu tendance à observer un bénéfice dans la prévention de la probabilité d'infection par le SRAS-CoV-2, sur la durée de la maladie ou sur la mortalité. A l'inverse, deux méta-analyses n'ont suggéré aucune association entre l'utilisation de l'aspirine et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

Toutefois, aucune étude n'ayant analysé cette question dans une population plus générale que celle des patients hospitalisés ou des patients infectés par le SRAS-CoV-2, EPI-PHARE a cherché à déterminer si l'aspirine à faible dose utilisée pour la prévention cardiovasculaire primaire était associée à un risque plus faible de COVID-19 sévère dans la population générale.

Une large cohorte de patients sans comorbidités cardiovasculaires connues a été construite à partir de l'ensemble de la population française enregistrée dans les bases de données nationales de soins de santé. Au total, 31,1 millions de patients âgés de plus de 40 ans, dont 1,5 million ayant eu au moins trois remboursements pour l'aspirine à faible dose au cours des 6 mois précédant l'épidémie, ont été suivis jusqu'à l'hospitalisation avec un diagnostic de COVID-19 ou d'intubation/décès pour les patients hospitalisés.

Cette étude n'a pas apporté de preuve d'un effet de l'aspirine à faible dose utilisé pour la prévention cardiovasculaire primaire dans la réduction des formes graves de COVID-19.

Anti-hypertenseurs et risque de COVID-19

Dès le début de la pandémie, il a été constaté que les patients présentant des comorbidités, y compris ceux souffrant d'hypertension, avaient un risque plus élevé d'être hospitalisés ou de mourir de COVID-19. Il a été démontré que le mécanisme de l'infection par Sars-COV-2 impliquait l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), dont on pensait que l'expression était augmentée par les



inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'ECA (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)). Cela a conduit à l'hypothèse que ces médicaments pouvaient augmenter le risque d'infection a alors été émise. Certains auteurs ont donc suggéré de remplacer les IEC ou les ARA par des inhibiteurs calciques (IC), bien que la communauté scientifique et les autorités françaises recommandaient aux patients de poursuivre leur traitement médicamenteux antihypertenseur, sauf avis médical contraire. Des données ultérieures ont cependant suggéré des associations négatives.

EPI-PHARE a donc analysé si le risque de COVID-19 variat en fonction de la classe de médicaments antihypertenseurs chez les patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) par rapport aux inhibiteurs calciques (IC).

Trois cohortes exclusives d'utilisateurs prévalents d'IEC, d'ARA et d'IC, âgés de 18 à 80 ans, issues des bases de données de l'Assurance maladie française ont été suivies du 15 février 2020 au 7 juin 2020. Les patients ayant des antécédents de diabète, de maladie cardiovasculaire connue, d'insuffisance rénale chronique ou de maladie respiratoire chronique au cours des 5 années précédentes ont été exclus afin de ne considérer que les patients traités pour une hypertension non compliquée et de limiter les biais d'indication. Le critère d'évaluation principal était le délai d'hospitalisation pour le COVID-19. Le critère d'évaluation secondaire était le délai d'intubation ou de décès pendant une hospitalisation pour le COVID-19.

Dans une population de près de 2 millions de patients hypertendus (IEC : 566 023 ; ARA : 958 227 ; IC : 358 306) suivis pendant 16 semaines, 2 338 ont été hospitalisés et 526 sont décédés ou ont été intubés pour COVID-19. Les IEC et les ARA ont été associés à un risque plus faible d'hospitalisation pour cause de COVID-19 par rapport aux inhibiteurs calciques et à un risque plus faible d'intubation/décès. Les risques étaient légèrement plus faibles chez les utilisateurs d'IEC que chez les utilisateurs d'ARA.

Ces résultats ont ainsi fourni des arguments en faveur du maintien du traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par sartans chez les patients hypertendus dans le contexte de l'épidémie.

Ces travaux ont reçu le prix du meilleur article sur données populationnelles publié dans le journal « Hypertension » en 2021, de la part de l'American Heart Association, la principale société savante de cardiologie américaine.



Exposition aux traitements liés au psoriasis et hospitalisation ou mortalité hospitalière due au COVID-19

Parmi les facteurs de risque de développer des formes graves de COVID-19, une étude britannique sur plus de 17 millions d'individus a montré un risque accru de décès lié au COVID-19 en cas de maladies auto-immunes, définies comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou le psoriasis (878 475 individus au total). La prise en charge du psoriasis modéré à sévère repose sur des thérapies non biologiques, des thérapies ciblées ou des produits biologiques, dont les études de post-commercialisation ont permis de mieux comprendre le profil de sécurité, démontrant un rapport bénéfice-risque favorable malgré un risque d'infection accru. Dans le contexte de pandémie, peu de données ont toutefois été publiées sur l'évolution du COVID-19 chez les patients atteints de psoriasis traités avec un traitement biologique.

EPI-PHARE a donc souhaité évaluer le risque d'hospitalisation ou de mortalité à l'hôpital dû au COVID-19 en fonction de l'exposition au traitement chez les patients atteints de psoriasis. À partir des données du SNDS, une cohorte comprenant l'ensemble des adultes atteints de psoriasis entre 2008 et 2019 a été créée. Deux périodes d'étude ont été considérées : du 15 février au 30 juin 2020 et du 1er octobre 2020 au 31 janvier 2021, respectivement première et deuxième vague de la pandémie de COVID-19 en France.

Dans cette étude, 1 326 312 patients atteints de psoriasis ont été identifiés (âge moyen : 59 ans ; hommes : 48 %). Au cours de la première période d'étude, 3 871 patients ont été hospitalisés pour COVID-19 et 759 (20 %) sont décédés ; 3 603 au cours de la seconde période et 686 (19 %) sont décédés. Les résultats ont montré que le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était associé à l'exposition à des produits topiques ou non biologiques pendant la première période, et à tous les types d'exposition, pendant la deuxième période. Aucun des types d'exposition n'était cependant associé à la mortalité hospitalière par COVID-19.

Les résultats de cette étude de pharmaco-épidémiologie montrent que les traitements systémiques du psoriasis (y compris les produits biologiques) n'ont pas été associés à un risque accru de mortalité hospitalière due au COVID-19. Ces résultats ont soutenu le maintien du traitement systémique du psoriasis pendant la pandémie.

Risque de formes graves de COVID-19 et médicaments des MICI

Pour faire suite à une étude basée sur un registre de 1 439 patients atteints de MICI présentant un COVID-19 ayant montré que, par rapport à la monothérapie par anti-TNF, les thiopurines, seules ou associées à un anti-TNF, étaient associées à un risque accru de COVID-19 sévère, EPI-PHARE a cherché à comparer le risque de COVID-19 grave en fonction des traitements des MICI dans une large population non sélectionnée.

À partir du Système National des Données de Santé, les risques d'hospitalisation et de décès ou de ventilation mécanique pour COVID-19 du 15 février 2020 au 31 août 2020 chez les patients atteints de MICI ont été comparés selon le traitement des MICI reçu (immunomodulateurs et biologiques)/ Cette comparaison a été réalisée à l'aide de modèles de Cox multivariés ajustés sur les caractéristiques sociodémographiques, l'utilisation de budésonide/corticostéroïdes et d'aminosalicylates, et les comorbidités.

Parmi 268 185 patients atteints de MICI inclus dans la cohorte, 600 ont été hospitalisés pour COVID-19 et 111 d'entre eux sont décédés ou ont été placés sous ventilation mécanique (dont 78 décès). En analyse multivariée, le risque d'hospitalisation pour COVID-19 ne différait pas selon le type de traitement des MICI. De même, le risque de décès ou de ventilation mécanique pour le COVID-19 ne différait pas en fonction du traitement des MICI.

Cette étude suggère que les immunomodulateurs et les produits biologiques prescrits aux patients atteints de MICI ne semblent pas augmenter la gravité de l'infection par le COVID-19.

Vaccins ROR et risque d'hospitalisation pour COVID-19 chez les enfants

La protection croisée des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole a été proposée pour expliquer le faible impact du COVID-19 sur les enfants. Cette étude réalisée par EPI-PHARE visait à évaluer l'effet des vaccins ROR vivants atténués sur le risque d'être hospitalisé pour COVID-19 chez les enfants.

Une étude de cohorte exposée (vaccin ROR) - non exposée a été réalisée à partir du Système national des données de santé (SNDS). Les enfants nés entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2019 ont été inclus. Au total, 6 800 542 enfants (âge médian 6 IQR [3-8] ans) exposés à un vaccin ROR et 384 162 (6 [3-9] ans) non exposés ont été suivis pendant 18 mois. Parmi eux, 873 exposés au vaccin ROR et 38 non exposés ont été hospitalisés pour COVID-19. Dans une analyse multivariée, l'exposition des enfants au vaccin ROR n'était pas associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour COVID-19 par rapport à la non-exposition (aOR (95%CI) = 1,09 [0,81-1,48]). Une analyse stratifiée par âge a montré un aOR = 1,03 [0,64-1,66] pour les enfants âgés de 1 à 4 ans, un aOR = 1,38 [0,82-2,31] pour ceux âgés de 5 à 9 ans, et un aOR = 1,11 [0,54-2,29] pour ceux âgés de 10 à 12 ans.

Cette étude suggère que le vaccin ROR vivant atténué ne protège pas les enfants contre l'hospitalisation due au COVID-19.

Transplantation d'organes solides et hospitalisation pour COVID-19

Les personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organes solides est considérée comme présentant un risque élevé d'infection grave par le SRAS-CoV-2 par rapport à la population générale. Cependant, les facteurs de gravité liés au COVID-19 dans cette population sont encore insuffisamment étudiés dans la littérature.

L'objectif de cette étude était d'identifier les médicaments immunosuppresseurs utilisés contre le rejet de greffe et les conditions de santé associées au risque d'hospitalisation pour COVID-19 chez les personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organes solides. En utilisant le SNDS, une étude de cohorte a été conduite, incluant tous les patients, quel que soit leur âge, qui ont été transplantés entre leur date de naissance et l'entrée dans la cohorte le 15 février 2020. La cohorte a été suivie entre le 15 février 2020 et le 31 juillet 2022.

Au total, 60 456 participants (âge médian 59 ans) ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 41 463, 14 464, 5 327 et 2 823 ont subi une greffe de rein, de foie, de cœur et de poumon, respectivement. Parmi eux, respectivement 12,5 %, 6,4 %, 12,9 % et 18 % ont été hospitalisés pour une COVID-19.

Chez les transplantés rénaux, les stéroïdes et l'acide mycophénolique étaient associés à un risque élevé d'hospitalisation. Le tacrolimus était associé à une diminution du risque alors que les stéroïdes et l'acide mycophénolique étaient associés à une augmentation du risque d'hospitalisation. Chez les transplantés cardiaques, la ciclosporine est associée à une diminution du risque alors que les stéroïdes, l'acide mycophénolique, le sirolimus et l'évérolimus sont associés à une augmentation du risque d'hospitalisation. Seuls les stéroïdes sont par ailleurs associés à un risque élevé d'hospitalisation pour COVID-19 chez les transplantés pulmonaires.

Cette étude montre qu'une forte proportion de patients transplantés a été hospitalisée pour COVID-19 et que les patients sous traitement immunosuppresseur (acide mycophénolique et sirolimus et les stéroïdes) sont associés à un risque accru d'hospitalisation liée au COVID-19 chez les receveurs de greffe d'organe solide. Ce risque est plus élevé la première année de transplantation en raison du nombre et des doses plus élevés d'immunosuppresseurs/corticoïdes pour éviter les rejets d'organe.

FACTEURS DE RISQUE DE COVID-19 GRAVE

Rapidement depuis le début de la pandémie, il a été noté que si l'âge était le principal facteur de risque, les patients présentant des comorbidités étaient plus à risque d'être hospitalisés et/ou de mourir du COVID-19.

Une étude sur 17 millions de patients anglais (29% de la population anglaise et 72% des assurés répertoriés dans la base de données du NHS) avec 10 900 décès par COVID-19, rapportait que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires incluant l'asthme sévère, l'obésité, les antécédents d'hématologie maligne ou d'autres pathologies telles que les cancers, les maladies rénales, hépatiques, neurologiques et auto-immunes étaient à risque plus élevé de décès par COVID-19.¹

Un autre article, étudiant des patients danois testés positivement au COVID-19 par PCR, a trouvé à peu près les mêmes résultats.² Parmi les comorbidités les plus fréquentes, l'hypertension, l'obésité et le diabète présentaient un risque plus élevé d'hospitalisation et de mortalité. En outre, l'étude soulignait le rôle de la maladie rénale diagnostiquée à l'hôpital et de la transplantation d'organes en tant que facteurs de risque importants, ainsi que la vulnérabilité des patients souffrant d'abus d'alcool/de substances ou de troubles psychiatriques.

Dans le but d'aider à définir les publics prioritaires à la vaccination, EPI-PHARE a réalisé plusieurs études pour déterminer les pathologies chroniques et facteurs sociodémographiques liés à l'hospitalisation pour COVID-19 et aux décès hospitaliers en France, à partir des données du SNDS.

Une première étude sur la population française entière (66 millions de personnes) a montré une augmentation du risque à partir de la tranche d'âge des 40-44 ans, atteignant un risque d'hospitalisation plus de 5 fois plus élevé et un risque de décès plus de 100 fois plus élevé chez les patients de 85 ans et plus, les hommes courant un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès par rapport aux femmes.

La plupart des affections chroniques étaient significativement positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès, à l'exception de la dyslipidémie et des traitements hypolipémiants qui est associée négativement, et pour un indicateur de tabagisme qui

¹ Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

² Reilev, M., Kristensen, K. B., Pottegård, A., Lund, L. C., Hallas, J., Ernst, M. T., Christiansen, C. F., Sørensen, H. T., Johansen, N. B., Brun, N. C., Voldstedlund, M., Støvring, H., Thomsen, M. K., Christensen, S., Gubbels, S., Krause, T. G., Mølbak, K., & Thomsen, R. W. (2020). Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: A nationwide cohort. *International Journal of Epidemiology*, 49(5), 1468-1481. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

est associé négativement à l'hospitalisation pour COVID-19 mais positivement associé au décès à l'hôpital pour COVID-19.

Les associations les plus fortes pour les décès à l'hôpital pour COVID-19 ont été trouvées chez les patients atteints de trisomie 21 (risque multiplié par 23), de troubles mentaux (risque multiplié par 7), de fibrose kystique (risque multiplié par 6), transplantation pulmonaire (risque multiplié par 6), transplantation rénale (risque multiplié par 7), dialyse chronique (risque multiplié par 4,65) et cancer du poumon actif (risque multiplié par 4). Comme attendu, les résultats montrent que le diabète, l'obésité, l'hypertension, les antécédents cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, les cancers actifs et les maladies neurodégénératives sont autant de facteurs de risque de décès à l'hôpital pour COVID-19. Les analyses stratifiées montrent par ailleurs des associations plus fortes chez les patients de moins de 80 ans et pour certaines maladies chroniques telles que le diabète ou le cancer.

Cette étude confirme également que lors de la première vague épidémique, l'Île-de-France et le Grand-Est étaient les régions les plus touchées. Les résultats indiquent également, pour les patients âgés de moins de 80 ans, un risque accru d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 dans la population la plus défavorisée par rapport aux moins défavorisés.

Les résultats de cette première étude ont montré que l'âge et dans une moindre mesure le sexe sont les principaux facteurs associés à l'hospitalisation pour COVID-19 et au décès à l'hôpital. La plupart des affections chroniques analysées sont associées à un risque plus élevé de développer une forme sévère de COVID-19, parmi lesquelles notamment le syndrome de Down, les greffes pulmonaires et rénales, la dialyse chronique, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les antécédents cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, les cancers actifs et maladies



neurodégénératives. Cette étude confirme les descriptions existantes des patients les plus vulnérables au COVID-19, cibles prioritaires des campagnes de vaccination.

Une seconde étude réalisée pendant la deuxième vague épidémique a montré par ailleurs que les facteurs de risque d'hospitalisation et de décès sont restés globalement les mêmes lors des deux vagues, parfois un peu amplifiés pour la seconde vague. L'augmentation exponentielle du risque d'hospitalisation pour COVID-19 avec l'âge (plus de 8 fois plus élevé chez les 85 ans et plus par rapport aux 40-44 ans) ou de décès à l'hôpital pour COVID-19 (près de 200 fois plus élevé) était encore plus marquée que lors de la 1ère vague. Les risques absolus d'hospitalisation et de décès chez les 85 ans et plus lors de la 2ème vague étaient respectivement 970 et 348 pour 100 000 et 773 et 278 pour 100 000 lors de la 1ère vague quand davantage de patients âgés décédaient sans avoir été hospitalisés.

Comme lors de la 1ère vague, les hommes, par rapport aux femmes, étaient plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès à l'hôpital pour COVID-19. Les affections chroniques étaient quasiment toutes positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès à l'hôpital, à l'exception de la dyslipidémie qui était associée négativement. Comme pour la 1ère vague, les associations les plus fortes lors de la 2ème vague étaient retrouvées, pour l'hospitalisation et le décès, chez les personnes atteintes d'une trisomie 21 (risque multiplié par 10,3 et 27,6 respectivement), d'un retard mental (risque multiplié par 4,2 et 5,8 respectivement), d'une transplantation rénale (risque multiplié par 4,7 et 6 respectivement), d'une transplantation du poumon (risque multiplié par 4,1 et 11,6 respectivement), de mucoviscidose (risque multiplié par 2,5 pour l'hospitalisation, non estimable pour le risque de décès), d'insuffisance rénale en dialyse (risque multiplié par 3,5 et 2,8 respectivement) et de cancer actif du poumon (risque multiplié par 2,5 et 2,9 respectivement).

Comme dans l'étude menée pendant la 1ère vague, les analyses stratifiées montraient des associations plus fortes chez les patients de moins de 80 ans entre les risques de forme sévère de COVID-19 et certaines maladies chroniques telles que le diabète ou le cancer.

Ces études menées à l'échelle de l'ensemble des 66 millions d'assurés sociaux ont ainsi permis à EPI-PHARE d'identifier certaines comorbidités et handicaps comme exposant à un risque particulièrement élevé de forme grave. Les résultats de ces études ont conduit à une actualisation des recommandations de la HAS sur les populations prioritaires à vacciner en mars 2021.

Une troisième étude a montré qu'après vaccination, les facteurs de risque résiduel de forme sévère de COVID-19 sont un âge élevé, la prise de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes oraux. Ce risque augmentait également fortement avec le nombre de comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentaient une faible proportion des hospitalisations pour COVID-19 et des décès. Ces résultats suggèrent l'importance de la vaccination et des mesures de prévention complémentaires pour éviter un risque résiduel de formes sévères de COVID-19 chez les personnes vaccinées, en particulier les populations âgées, immunodéprimées et/ou polyopathologiques.

Enfin, une quatrième étude a montré que pendant la période de prédominance du variant Omicron, un risque résiduel de COVID-19 grave existait toujours dans les populations les plus âgées et chez les personnes présentant des comorbidités. Par ailleurs, les troubles neurologiques (sclérose en plaques, myopathie, myasthénie grave et paraplégie) ont également été mis en évidence comme facteurs de risque de COVID-19 grave et pourraient être plus spécifiques du variant Omicron.

Au global sur cette thématique, EPI-PHARE a publié 3 rapports et 3 articles dans des revues à comité de lecture.

Surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre le Covid-19

La surveillance des vaccins contre le COVID-19 est un enjeu majeur pour garantir notamment leur efficacité dans la population ainsi que pour identifier les éventuels effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques.

L'ANSM a ainsi mis en place fin 2020 un dispositif renforcé de surveillance des vaccins afin d'assurer le suivi et la gestion des effets indésirables liés aux vaccins contre la COVID-19. Cette surveillance repose notamment sur l'analyse des effets indésirables déclarés par des professionnels de santé et des patients au système national et européen de pharmacovigilance, la conduite d'études de pharmaco-épidémiologie, et l'appui à des projets de recherche notamment via leur financement. Ce dispositif permet ainsi de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France.

Dans le cadre de ce dispositif, EPI-PHARE a été mandaté pour mettre en œuvre le [volet pharmaco-épidémiologie](#) de ce dispositif, en complément des informations obtenues par le système de pharmacovigilance. Des études pharmaco-épidémiologiques à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) sont ainsi réalisées par EPI-PHARE sur l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France, et concernent les vaccins à ARNm (BNT162b2 Comirnaty des laboratoires Pfizer BioNtech et mRNA-1273 Spikevax du laboratoire Moderna) et à adénovirus (ChAdOx1-S Vaxzevria du laboratoire AstraZeneca et Ad26.COV2.S Jcovden du laboratoire Janssen).



Travaux préparatoires

Le dispositif de surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre le COVID-19 est basé sur l'analyse des données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui fournissent des informations individuelles sur l'ensemble des consommations de soins et des hospitalisations de la quasi-totalité de la population résidant en France. Une fois les données disponibles, l'approche populationnelle comparative mise en œuvre permet de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France. Ainsi, les informations issues de ce dispositif seront complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance basé sur la notification de cas individuels par les professionnels de santé ou les personnes vaccinées.

En préparation de ces travaux, EPI-PHARE a rappelé dans deux rapports que des décès et des hospitalisations surviennent quotidiennement, indépendamment de la vaccination, et ce tout particulièrement dans certaines catégories de la population constituant des cibles prioritaires de la vaccination comme les personnes âgées ou atteintes de pathologies exposant à un risque élevé de forme grave de COVID-19. Aussi, il est apparu important d'estimer la fréquence de ces événements au sein de ces populations en dehors du contexte de la campagne de vaccination contre la COVID-19 afin de disposer d'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, et ainsi d'être en mesure d'interpréter correctement ces données de suivi.

Dans ce contexte, EPI-PHARE a conduit un premier travail visant à décrire la fréquence des décès et des hospitalisations parmi les personnes résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou unité de soin longue durée (USLD) en France au cours des années 2018 et 2019.

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, et il permet d'en estimer les nombres attendus au cours des mois à venir, alors que la campagne de vaccination débute. Ces chiffres, qui atteignent de l'ordre de 465 décès et plus de 1000 hospitalisations par jour, fournissent une première base de comparaison pour le suivi de la sécurité des vaccins dans cette population, dans l'attente de la mise en œuvre d'études de pharmaco-épidémiologie fines.

Dans la poursuite de ce travail, EPI-PHARE s'est attaché à quantifier la fréquence des décès et des hospitalisations parmi les personnes âgées de plus de 65 ans et non institutionnalisées. En 2018-2019, la population française comptait 5,8 millions de personnes âgées de 75 ans et plus non institutionnalisées. Parmi elles, chaque mois 20 000 à 27 000 (3,5 à 5‰) sont décédées (soit 650 à 880 par jour en moyenne) et 250 000 à 350 000 (45 à 60‰) ont été hospitalisées (soit 10 000 à 11 000 par jour) selon la période de l'année. Parmi les 7 millions de personnes âgées de 65 à 74 ans non institutionnalisées, ces chiffres atteignaient 7 000 à 8 000 décès (1‰) et 200 000 à 300 000

hospitalisations (30 à 45%) par mois (soit 220 à 260 décès et 9 000 à 10 000 hospitalisations par jour).

Ces chiffres ont permis de fournir une première base de comparaison pour le suivi de la sécurité des vaccins en population, dans l'attente des études de pharmaco-épidémiologie fines qu'EPI-PHARE a réalisées par la suite dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre le COVID-19.

Utilisation des vaccins ARNm monovalents et bivalents

Fin 2021 et en 2022, l'émergence du variant B.1.1.529 (Omicron) a entraîné une recrudescence des cas de COVID-19 en populations non vaccinées ou vaccinées précocement. Ce variant s'est caractérisé par sa capacité à échapper partiellement à la fois à la vaccination et à la réponse immunitaire à l'infection, et par sa propagation rapide dans le monde entier. Aujourd'hui omniprésent (en novembre 2022), ce variant a plusieurs sous-lignages (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5) dont le BA.5 qui est majoritaire. Selon l'enquête Flash semaine 43 (point épidémiologique du 17 novembre 2022), en France métropolitaine, le BA.5 représentait 93% de l'ensemble des variants/sous-lignages identifiables.

Des vaccins bivalents ciblant la souche originale et le variant Omicron ont ainsi été développés par les laboratoires Pfizer/BioNTech et Moderna afin de mieux adapter le vaccin contre les souches circulantes. À ce stade, quatre vaccins bivalents sont autorisés par l'Agence européenne du médicament pour une utilisation en rappel chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primo-vaccination contre le COVID-19 :

- ❖ deux vaccins ciblant le SARS-CoV-2 original et le sous-lignage Omicron BA.1 : Comirnaty Original/Omicron BA.1 (Pfizer/BioNTech) et Spikevax Original/Omicron BA.1 (Moderna), approuvés le 1er septembre 2022 ;
- ❖ deux vaccins ciblant le SARS-CoV-2 original et les sous-variants BA.4 et BA.5 : Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (Pfizer/BioNTech) approuvé le 12 septembre 2022 et Spikevax Original/Omicron BA.4-5 (Moderna) approuvé le 19 octobre 2022.

Dès le 20 septembre 2022, la HAS recommandait d'utiliser indifféremment en France l'un des trois vaccins bivalents approuvés jusque-là par l'EMA dès qu'ils seraient disponibles. Ainsi, en France la vaccination de rappel contre le COVID-19 par les nouveaux vaccins bivalents adaptés aux variants a démarré le lundi 3 octobre.

EPI-PHARE a réalisé [une étude](#) à partir des données du SNDS couplé au Système d'Information Vaccin COVID (VAC-SI) pour décrire l'utilisation des vaccins monovalents et bivalents à base d'ARNm dans l'ensemble de la population française, sur la période de 6 semaines allant du 3 octobre au 13

novembre 2022 (soit la dernière date pour laquelle les données concernant la vaccination étaient disponibles en date du 17 novembre).

Sur l'ensemble de la période de six semaines entre le 3 octobre et le 13 novembre 2022, un total de 1 442 808 doses ont été enregistrées dans VAC-SI. Après un chaînage de 98.7% avec le SNDS, le nombre total de doses était de 1 423 965. Quatre vaccins à ARNm ont été principalement utilisés pendant cette période : Comirnaty monovalent (14.7%), Spikevax monovalent (0.6%), Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 (77.4%) et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (7.3%).

Au cours de la première semaine allant du 3 au 9 octobre 2022, le Comirnaty monovalent de Pfizer/BioNTech (67.9%) était le plus administré. Pendant les cinq semaines qui ont suivi, l'utilisation du Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 était majoritaire et en constante augmentation (de 70% la deuxième semaine à 92% la sixième semaine). L'utilisation des vaccins monovalents était quant à elle en constante diminution.

Les sujets ayant reçu le vaccin Comirnaty monovalent étaient en moyenne plus jeunes (64,3 ans) que les sujets ayant reçu les vaccins bivalents (69,7 ans). Chez les sujets de 75 ans ou plus, le Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 était le plus utilisé (39,6%). Les individus ayant reçu une dose de rappel par les vaccins bivalents souffraient plus de certaines comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires et certains cancers.

En conclusion, ces résultats montrent une forte montée en charge de l'utilisation des vaccins bivalents, principalement le vaccin de Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5, et une nette régression de l'utilisation des vaccins monovalents en France sur la période du 3 octobre au 13 novembre 2022. Les sujets ayant reçu les vaccins bivalents étaient, dans l'ensemble, plus âgés et plus favorisés sur le plan socio-économique. Cependant, le taux de vaccination par rappel pendant cette période reste relativement faible par rapport au taux de couverture attendu.

Couverture vaccinale chez les femmes enceintes

En France depuis le 3 avril 2021, toutes les femmes enceintes sont incitées, à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, à se faire vacciner par un vaccin à ARNm (Comirnaty et Spikevax). Le 21 juillet 2021, le conseil d'orientation stratégique de la stratégie vaccinale (COSV) a proposé que la vaccination pour les femmes enceintes qui le souhaitent soit possible au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Depuis le 19 novembre 2021, le COSV recommande d'étendre l'indication de rappel aux femmes enceintes, compte-tenu à la fois de la bonne tolérance au vaccin et des risques inhérents de la maladie pour cette population.

L'objectif de ce travail, qui a fait l'objet de deux rapports, était de connaître le taux de non-vaccination des femmes enceintes en France et de préciser certains facteurs influant sur la non-vaccination.

D'après ces travaux, 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 diminuait par rapport à novembre et décembre, restait plus élevé au cours du 3ème trimestre de grossesse qu'au premier trimestre, était plus élevé dans les populations de femmes enceintes les plus jeunes, les plus défavorisées et celles résidant dans le DOM, en PACA ou en Corse.

Ces résultats suggèrent que la grossesse semble constituer un frein à la vaccination alors même qu'elle est fortement recommandée dans cette situation médicale à risque de forme grave. Suite aux actions de sensibilisation à la vaccination contre le COVID-19 chez les femmes enceinte, le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin contre la COVID-19, était de 25,4% début mars 2022 contre 31,6% début janvier 2022, soit une amélioration de +6,2 points. L'amélioration était plus importante chez les femmes aux 2ème et 3ème trimestres de grossesse (+6,4 et 10,3 points), mais aussi plus marquée dans les populations de femmes enceintes les plus jeunes (+8,4 points), les plus défavorisées (+7,3 points) et celles résidant dans les Régions ultramarines (+8,6 points).



Efficacité des vaccins contre les formes graves de COVID-19

Quelques mois après la diffusion massive de la vaccination en France, qui a débuté le 27 décembre 2020, EPI-PHARE a publié les résultats de plusieurs études de pharmaco-épidémiologie à partir des données du SNDS qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins pour prévenir les formes graves de COVID-19. Sur cette thématique, EPI-PHARE a publié 6 rapports et 5 articles dans des revues à comité de lecture.

À partir des données du SNDS, EPI-PHARE a ainsi réalisé une première étude chez 7,2 millions personnes âgées de 75 ans et plus (3,6 millions vaccinées comparées à 3,6 millions non vaccinées) jusqu'au 20 juillet 2021. La vaccination ayant ensuite été élargie aux personnes âgées de plus de 50 ans à partir du 19 février 2021, une seconde étude a donc été réalisée pour suivre 15,4 millions de personnes âgées de 50 à 74 ans (7,7 millions vaccinées comparées à 7,7 millions non vaccinées). Chez les personnes âgées de 75 ans et plus, 85,3% avaient reçu Comirnaty, 8,7% Spikevax et 6,1% Vaxzevria. Chez les personnes vaccinées âgées de 50 à 74 ans, 53,6% avaient reçu le vaccin Comirnaty, 7,1% Spikevax et 39,2% Vaxzevria.

Les résultats de ces deux études ont confirmé l'impact majeur de la vaccination sur les risques de forme grave de COVID-19, avec une efficacité des vaccins Comirnaty, Spikevax et Vaxzevria à plus de 90% contre les formes graves de COVID-19 dans ces deux populations. Les personnes vaccinées ont ainsi 9 fois moins de risque d'être hospitalisées ou de décéder de la COVID-19 que les personnes non vaccinées. L'efficacité de la vaccination sur les formes graves de COVID-19 ne semble par ailleurs pas diminuer jusqu'à au moins 5 mois après un schéma vaccinale complet. En effet, chez les personnes de plus de 75 ans et pour l'ensemble des vaccins, la réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 atteignait 94% cinq mois après, et 97% pour les personnes 50 à 74 ans.

Un effet majeur de la vaccination sur la réduction du risque d'hospitalisation après un schéma complet a ainsi été mis en évidence, soit une efficacité supérieure à 90% dans les deux populations et pour chaque vaccin. Cette réduction est du même ordre de grandeur pour le risque de décès au cours d'une hospitalisation pour COVID-19. Ces études montrent également que la réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 semble avoir persisté au début de l'apparition du variant Delta en France.

L'efficacité des vaccins contre le COVID-19 a fait l'objet d'une attention particulière dans les départements d'Outre-Mer avec une étude spécifique sur ces populations. En Martinique, Guadeloupe, Guyane, Mayotte et La Réunion, la forte efficacité des vaccins contre les formes graves de COVID-19 à partir du 14ème jour après l'injection de la seconde dose a été confirmée et chez les personnes vaccinées, le très faible risque d'hospitalisation pour COVID-19 l'est d'autant plus en l'absence de comorbidités.

Avec l'émergence du variant B.1.617.2 (Delta) et puis celle du variant B.1.1.529 (Omicron) qui ont entraîné une résurgence des cas de COVID-19 y compris dans des populations doublement vaccinées, une première dose de rappel par un vaccin à ARNm a été approuvée au début du mois de septembre 2021 pour les personnes âgées de 65 ans et plus et a été étendue aux adultes de 18 ans et plus le 27 novembre 2021. Dans ce contexte, EPI-PHARE a cherché à évaluer l'ampleur et la durabilité de l'efficacité de la première dose de rappel (troisième dose de vaccin) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France depuis le début de sa mise en œuvre, en distinguant les périodes où chacun des deux variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) étaient prédominants.

Cette nouvelle étude s'étendait du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 et incluait toutes les personnes âgées de 18 ans et plus ayant reçu deux doses d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 avant le 15 septembre 2021 (37,3 millions de personnes). Au cours de cette période, 30 millions ont reçu une première dose de rappel et 27 718 ont été hospitalisées pour COVID-19 (parmi lesquelles 9 910 avaient reçu la dose de rappel et 17 808 ne l'avaient pas reçue).

Les résultats montrent qu'en comparaison à l'administration de deux doses uniquement, l'administration d'une dose de rappel (3ème dose) par un vaccin à ARNm a été estimée efficace à 83% pour prévenir les hospitalisations pour COVID-19. Cette réduction du risque d'hospitalisation était plus marquée (89%) dans les 2 mois suivant le rappel, puis elle diminuait progressivement ensuite pour atteindre 78% au-delà de 4 mois après le rappel. L'efficacité de la dose de rappel était légèrement plus importante pendant la période où Delta prédominait par rapport à la période Omicron (85% vs 81% respectivement).

Les résultats rapportés montrent que la dose de rappel (par vaccin à ARNm) était associée à une protection accrue contre les hospitalisations pour COVID-19 parmi les sujets préalablement vaccinés par deux doses d'un vaccin anti-COVID-19 et ce en période Delta et Omicron. Les résultats suggèrent également que cette protection diminuerait cependant au cours du temps.

EPI-PHARE a enfin réalisé une étude de pharmaco-épidémiologie pour évaluer l'efficacité du vaccin Jcovden, qui avait montré une efficacité de 85,4 % contre le risque de forme grave de COVID-19 dans l'essai pivot, mais dont l'efficacité en vie réelle sur le risque d'hospitalisation liée au COVID-19 a été estimée à environ 68 % dans des populations de petite taille, contre environ 90 % pour les vaccins à ARNm sans être toutefois formellement comparée à celle d'autres vaccins anti-COVID-19.

À partir d'une cohorte constituée de 689 275 individus vaccinés avec Jcovden (soit 94% de tous les individus de cette tranche d'âge vaccinés avec Jcovden.COVS en France) et 689 275 individus vaccinés avec Comirnaty, EPI-PHARE a montré que le risque d'hospitalisation pour COVID-19 à partir du 28e jour après l'injection était 5,2 fois plus élevé chez les individus vaccinés avec Jcovden par rapport à ceux vaccinés avec Comirnaty. Sur la base de ces résultats et d'une efficacité de Comirnaty estimée à 92% à partir de la même base de données, l'efficacité absolue de Jcovden a été calculée à 59%, un résultat similaire à celui rapporté précédemment dans des populations plus petites et en utilisant d'autres schémas d'étude. Avec la mise en évidence d'une moindre efficacité du vaccin Jcovden par rapport au vaccin Comirnaty, ces résultats ont apporté des preuves supplémentaires en faveur de l'administration d'une dose de vaccin à ARNm chez les personnes ayant reçu le vaccin Jcovden.

À partir des données de l'ensemble des individus hospitalisés pour COVID-19 entre le 1er juin et le 15 octobre 2022 en France, EPI-PHARE a par ailleurs évalué le niveau et la durée de l'efficacité vaccinale en période de diffusion des variants Omicron. Les résultats de cette nouvelle étude montrent que les doses de rappel sont efficaces contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période de prédominance des sous-variants Omicron BA.4 et BA.5, mais que cette protection diminue dans le temps. Le niveau d'efficacité est d'autant plus important que le nombre de doses reçues est élevé ou que le délai depuis la dernière dose est court. Comparée à l'absence de vaccination, la primovaccination complète (2 doses) réalisée depuis le lancement de la campagne vaccinale garde une efficacité à long terme sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 ; cette



efficacité est estimée à 45% jusqu'à plus d'un an depuis la primo-vaccination. Les doses de rappel sont pour leurs parts efficaces à 56% pour la première dose de rappel (3e dose) et à 75% pour les 4e et 5e doses. L'efficacité contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 de la dernière dose reçue de vaccin quelle qu'elle soit est estimée à 82% jusqu'à 2 mois post-injection et diminue avec le temps, à 52% à plus de 9 mois post-injection. Comparée à la primo-vaccination, l'efficacité additionnelle d'une dose de rappel (3e, 4e ou 5e dose) est estimée à 69% dans les deux premiers mois suivant l'injection. L'efficacité des doses de rappel diminue au cours du temps, passant de 55% entre deux et quatre mois, à 30% entre quatre et six mois puis à 22% six mois après la primo-vaccination. L'efficacité additionnelle du deuxième rappel vaccinal (4e dose) par rapport au premier rappel (3e dose) est estimée à 44%.

Risques associés aux vaccins

Depuis le démarrage de la campagne de vaccination en France chez les personnes âgées de plus de 75 ans et au fur et à mesure de son déploiement en population générale, la pharmacovigilance a rapporté des signaux d'événements indésirables, notamment des risques d'événements cardiovasculaires graves pour le vaccin Comirnaty (hypertension artérielle et troubles cardiovasculaires, thromboemboliques et hémorragiques) et des risques de myocardites et péricardites avec les vaccins à ARN messenger.

Sur la base de ces signaux, EPI-PHARE a réalisé plusieurs études pour évaluer ces risques en vie réelle dans les populations concernées par la vaccination. Sur cette thématique, EPI-PHARE a publié 8 rapports et 9 articles dans des revues à comité de lecture.

Une première étude de pharmaco-épidémiologie a permis d'évaluer le risque à court terme d'hospitalisation pour infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et embolie pulmonaire après le vaccin Comirnaty chez les personnes âgées de 75 ans et plus. À partir des données du SNDS, près de 3,9 millions de personnes âgées de 75 ans ou plus qui avaient reçu au moins 1 dose du vaccin Comirnaty au 30 avril 2021 ont été identifiées, dont 3,2 millions avaient reçu 2 doses. Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'une association entre le vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech et la survenue d'événements cardiovasculaires graves dans les 14 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, quelle que soit la période post-vaccinale considérée (de 1 à 14 jours après la 1ère et la 2ème dose).

Dans une seconde étude portant sur 46,5 millions d'adultes âgés de moins de 75 ans en France, aucune association entre le vaccin Comirnaty ou Spikevax et les événements cardiovasculaires graves n'a pu être mise en évidence. Une association a cependant été trouvée entre la première dose du vaccin Vaxzevria et l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire dans la deuxième semaine après la vaccination. De même, une association entre la première dose des vaccins Jcovden et Vaxzevria et l'infarctus du myocarde au cours de la deuxième semaine après l'injection n'a pu être exclue. La première dose du vaccin Vaxzevria a également été associée à un risque plus élevé d'embolie pulmonaire au cours de la deuxième semaine suivant l'injection.

Ces deux premières études ont ainsi confirmé la sécurité des vaccins à ARNm par rapport au risque d'événements cardiovasculaires graves chez les adultes, et ont rapporté que les vaccins à adénovirus semblent être associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire chez les adultes dans les deux semaines suivant l'injection. Une étude complémentaire réalisée après l'arrivée sur le marché des vaccins bivalents a par ailleurs montré une absence d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, ni des quatre événements combinés dans les 21 jours suivant l'administration d'un vaccin bivalent Comirnaty en comparaison avec l'administration du vaccin monovalent.

Outre les événements cardiovasculaires graves chez les adultes, le système de pharmacovigilance a signalé un risque accru de myocardite et de péricardite avec les vaccins à ARNm contre le COVID-19, principalement après la deuxième dose chez les jeunes hommes. Les myocardites (inflammation du muscle cardiaque) et les péricardites (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) sont causées, la plupart du temps, par une infection virale comme le COVID-19 et surviennent plutôt chez des hommes jeunes. Dans la majorité des cas, l'état de santé des patients s'améliore de lui-même ou à l'aide d'un traitement. À une période où les campagnes de vaccination n'étaient pas encore largement déployées en France, EPI-PHARE a donc initié une étude de pharmaco-épidémiologie afin d'évaluer l'association entre les vaccins ARNm et le risque de myocardite et de péricardite chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. Dans cette étude, 1 612 cas de myocardite et 1 613 cas de péricardite survenus en France entre le 12 mai 2021 et le 31 octobre 2021 ont été analysés. Une augmentation des risques de myocardite et de péricardite a été constatée dans la première semaine après la vaccination, et particulièrement après la deuxième dose (risque multiplié par 8,1 avec le vaccin Comirnaty et par 30 avec le vaccin Spikevax). Les associations les plus importantes ont été observées pour la myocardite après la vaccination avec le vaccin Spikevax chez les personnes âgées de 18 à 24 ans. Cette étude a également relevé que les myocardites et péricardites post-vaccinales restent toutefois des événements rares et d'évolution clinique favorable. Suite à ces résultats, la Haute Autorité de Santé, qui évalue les produits de santé d'un point de vue médico-économique et établit des recommandations de bonnes pratiques, a décidé de donner la priorité au vaccin Spikevax pour les personnes âgées de 30 ans et plus.

Dans une autre étude, EPI-PHARE s'est intéressé au risque de myocardite après la dose de rappel (troisième dose) par un vaccin à ARNm et selon délai entre les différentes doses.

À partir d'une cohorte constituée de 4 890 cas de myocardite chez des personnes âgées de 12 ans ou plus, admises dans les hôpitaux français entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022, ainsi que de 48 900 témoins, cette étude a montré l'existence d'un risque de myocardite après la première dose de rappel (troisième dose), ce risque étant plus faible qu'après la deuxième dose et diminuant avec l'allongement du délai entre les doses successives.

Dans le détail, l'excès de cas de myocardites associé à la troisième dose est estimé globalement à 0,25 cas pour 100 000 doses du vaccin Comirnaty et 0,29 cas pour 100 000 doses du vaccin Spikevax, correspondant à 1 cas de myocardite attribuable à la vaccination pour l'administration de 398 000 troisièmes doses de Comirnaty et de 340 000 troisièmes doses de Spikevax. Les excès de cas les plus importants ont été observés chez hommes de moins de 30 ans, avec un maximum de 1,2 cas pour 100 000 troisièmes doses de Comirnaty, ce qui correspond à 1 cas de myocardite pour 87 000 troisièmes doses. Le risque de myocardite est augmenté au cours de la première semaine suivant l'administration de la troisième dose des vaccins Comirnaty et Spikevax, mais avec un risque moindre pour la troisième dose par rapport à la deuxième. Pour les deux vaccins Comirnaty et Spikevax, le risque de myocardite associé aux deuxième et troisième doses diminue avec l'allongement du délai entre les doses successives.

Cette étude montre ainsi d'une part que le risque de myocardite est augmenté pour la première dose de rappel (troisième dose). Ce risque augmenté après la première dose de rappel l'est de façon moins marquée qu'après la deuxième dose, et il diminue avec l'allongement de la durée entre les doses. Comme précédemment, cette étude a montré que les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des événements peu fréquents au regard du nombre de personnes exposées.

EPI-PHARE a également réalisé une étude sur le suivi à long terme des myocardites attribuées à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l'infection par le SARS-CoV-2, ou à d'autres étiologies. Dans cette étude, publiée dans le JAMA, 4 635 individus ont été hospitalisés pour une myocardite en France entre le 27/12/2020 et le 30/06/2022 : 558 pour une myocardite post-vaccinale, 298 pour une myocardite post-COVID-19 et 3 779 pour une myocardite conventionnelle.



Au cours des 18 mois suivant l'admission à l'hôpital, la survenue de critères de jugement cliniques, i.e. la réadmission à l'hôpital pour myo-péricardite, l'hospitalisation pour un autre événement cardiovasculaire, le décès toute cause, et un critère composite de ces événements, a été décrite en utilisant des modèles de Cox pondérés et en standardisant les résultats par rapport aux cas de myocardite conventionnelle. La prise en charge médicale des patients en sortie d'hospitalisation a également été étudiée de manière longitudinale à l'aide de modèles à équations d'estimation généralisées.

Les résultats montrent que les patients atteints de myocardite post-vaccinale étaient plus jeunes que ceux atteints de myocardite post-COVID-19 ou de myocardite conventionnelle (âge moyen [écart-type] : 25,9[8,6], 31,0[10,9] et 28,3[9,4], respectivement) et étaient plus souvent des hommes (84%, 67% et 79%, respectivement). Les patients atteints de myocardite post-vaccinale présentaient quant à eux une incidence standardisée sur le critère de jugement composite plus faible que ceux atteints de myocardite conventionnelle (32/558 contre 497/3 779 événements, respectivement, rapport des risques pondéré [wHR], 0,55 [IC 95% 0,36-0,86]), tandis que les cas de myocardite post-COVID-19 présentaient un risque pondéré similaire à ceux atteints de myocardite conventionnelle (36/298 événements, wHR 1,04 [IC 95% 0,70-1,52]). La fréquence standardisée de dispensation des actes diagnostics et des médicaments chez les patients atteints de myocardite post-vaccinale ou de myocardite post-COVID-19 suivait une tendance similaire à celle des patients atteints de myocardite conventionnelle dans les 18 mois suivant la sortie de l'hôpital.

Au global, cette étude montre que les patients atteints de myocardite attribuable à la vaccination ARNm contre la COVID-19, contrairement aux patients atteints de myocardite attribuable à la COVID-19, présentaient moins de complications cardiovasculaires que les patients atteints de myocardite conventionnelle à 18 mois. Cependant, les patients atteints de myocardite attribuable à la vaccination ARNm contre la COVID-19, principalement de jeunes hommes en bonne santé, pouvaient nécessiter une prise en charge médicale jusqu'à plusieurs mois après leur sortie d'hospitalisation.

En utilisant les données du Système National des Données de Santé chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2, EPI-PHARE a également cherché à quantifier le risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) associé à l'administration des quatre principaux vaccins contre le COVID-19 – vaccins adénoviraux Vaxzevria) et Jcovden, et vaccins à ARN messager Comirnaty et Spikevax– parmi l'ensemble des personnes de 12 ans et plus en France.

Sur 58 530 770 personnes âgées de 12 ans ou plus, 88,8 % avaient reçu au moins une dose de vaccin contre le COVID-19 et 2 229 avaient été hospitalisées pour un SGB entre le 27 décembre 2020 et le 20 mai 2022. Le nombre de cas excédentaires de syndrome de Guillain-Barré attribuable à la vaccination a été estimé à 6,5 cas par million de personnes ayant reçu une première dose de

Vaxzevria et à 5,7 cas par million de personnes ayant reçu le vaccin Jcovden. En revanche, hormis parmi les personnes de 12 à 49 ans exposées à la deuxième dose du vaccin Spikevax, l'incidence relative du GBS n'était pas significativement augmentée pour les vaccins à ARNm. Les doses de rappel n'étaient pas associées à une augmentation d'incidence du syndrome de Guillain-Barré.

Une étude a également été conduite sur le lien entre la vaccination contre le COVID-19 et les troubles menstruels abondants. Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre le COVID-19, des cas de troubles menstruels, comme un retard de règles, l'absence de règles et des saignements menstruels anormalement abondants, ont en effet été déclarés, et les troubles menstruels ont été ajoutés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices des vaccins à ARNm en octobre 2022.

Réalisée à partir des données du SNDS, cette étude a porté sur l'ensemble des femmes de 15 à 50 ans en France ayant eu un diagnostic de saignements menstruels abondants à l'hôpital (hospitalisation de jour ou avec hébergement de nuit) entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022. L'étude a porté exclusivement sur les cas de saignements menstruels abondants ayant fait l'objet d'une prise en charge hospitalière : seuls ceux-ci sont identifiables à partir des informations disponibles dans le SNDS.

Cette étude montre qu'en comparaison avec les femmes non vaccinées, le risque de saignements menstruels abondants nécessitant une prise en charge à l'hôpital était augmenté de 20 % pour les femmes dont la dernière dose reçue était une dose de primovaccination administrée dans les 1 à 3 mois précédents. En revanche, ce risque n'était pas augmenté pour les femmes dont la dernière dose reçue était une dose de primovaccination datant de plus de 3 mois ou une dose de rappel.

En faisant l'hypothèse d'une relation causale, le nombre estimé de cas de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital attribuables à la primovaccination entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022 en France était de 103, soit un taux de 8 cas pour 1 000 000 femmes vaccinées à l'échelle de l'ensemble des 13 millions de femmes de 15 à 50 ans vaccinées au 31 août 2022.

Dans l'ensemble, les résultats des études réalisées par EPI-PHARE sur les risques associés aux vaccins contre le COVID-19 viennent en complément des données sur la forte efficacité de ces vaccins contre les risques d'hospitalisation pour COVID-19. L'ensemble de ces résultats sur l'efficacité et les risques des vaccins peuvent ainsi éclairer les recommandations concernant l'administration des doses de rappel.

CONCLUSION

Depuis mars 2020, EPI-PHARE s'est fortement mobilisé pour mener des études de pharmaco-épidémiologie visant à éclairer divers aspects liés à l'épidémie de COVID-19. Pendant cette période, EPI-PHARE a apporté son expertise aux autorités sanitaires et a produit de nombreux résultats sur l'utilisation et les risques des produits de santé, les facteurs de risque de COVID-19 sévère chez les personnes vaccinées et non vaccinées, ainsi que sur l'efficacité et les risques des vaccins COVID-19 dans le cadre de la surveillance renforcée mise en place par les autorités sanitaires.

Les résultats des études conduites par EPI-PHARE ont pu participer à la prise de décisions par les pouvoirs publics : appel au maintien de la vaccination obligatoire des enfants pendant l'épidémie et les confinements, mise en évidence de l'impact de l'épidémie sur la santé mentale des Français, adaptation de la stratégie vaccinale contre le COVID-19 en accélérant la vaccination des personnes trisomiques, confirmation de l'efficacité de la vaccination contre le COVID-19 et impact majeur des vaccins sur la réduction du risque de COVID-19 sévère, quantification des risques de myocardite et recommandation de ne pas utiliser le vaccin Moderna chez les moins de 30 ans.

Parallèlement à cette production scientifique pour les autorités de santé, EPI-PHARE a maintenu sa politique de transparence et a rendu publics l'ensemble de ses rapports, qui ont régulièrement fait l'objet de communiqués de presse en association avec l'ANSM et la CNAM, et qui ont été largement diffusés par la presse nationale, régionale et même internationale. En plus de la mise en ligne de ses 33 rapports, EPI-PHARE a publié depuis le début de la pandémie en mars 2020, 36 articles dans des revues internationales à comité de lecture. Cette communication scientifique avait le double objectif de faire évaluer les résultats par des pairs afin de renforcer la crédibilité scientifique d'EPI-PHARE et de diffuser ces résultats à la communauté scientifique internationale impliquée dans la lutte contre la pandémie de COVID-19.

La rapidité de réaction d'EPI-PHARE lors de la pandémie de COVID-19 est le résultat d'un long historique de collaboration entre l'ANSM et la CNAM qui ont intégré très tôt l'intérêt de mettre en place des études pharmaco-épidémiologiques à partir de bases de données médico-administratives. Cette longue collaboration, qui s'est concrétisée avec la création d'EPI-PHARE a permis aux autorités françaises de disposer rapidement de données fiables sur l'utilisation, les bénéfices et les risques des produits de santé pour leur prise de décision lors d'une crise sanitaire, et a mis en évidence tout le potentiel de l'exploitation des bases de données médico-administratives. Le modèle unique d'EPI-PHARE et ses résultats lors de la pandémie de COVID-19 pourraient par ailleurs encourager d'autres autorités sanitaires à développer des compétences de haut niveau en épidémiologie, biostatistique et gestion des données, afin de renforcer leur processus décisionnel pour la sécurité des patients.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE D'EPI-PHARE SUR LE COVID-19

Articles généraux

1. Zureik, M. *et al.* (2023) 'Contribution of real-life studies in France during the COVID-19 pandemic and for the national pharmaco-epidemiological surveillance of COVID-19 vaccines', *Therapies*, 78(5), pp. 553–557. [\[lien\]](#)
2. Zureik, M., Cuenot, F. and Bégaud, B. (2023) 'Pharmacoepidemiology and public decision', *Therapies*, 78(5), pp. 549–551. [\[lien\]](#)

Utilisation des produits de santé pendant l'épidémie

RAPPORTS

1. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation à la fin mars 2020. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 17 avril 2020. [\[lien\]](#)
2. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement (jusqu'au 19 avril 2020). Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 30 avril 2020. [\[lien\]](#)
3. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation après les 8 semaines de confinement et une semaine de post-confinement (jusqu'au 17 mai 2020). Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 12 juin 2020. [\[lien\]](#)
4. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 13 septembre 2020. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 9 octobre 2020. [\[lien\]](#)
5. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 22 novembre 2020. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 15 décembre 2020. [\[lien\]](#)
6. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. 27 mai 2021. [\[lien\]](#)
7. État des lieux de cinq interventions courantes impliquant des dispositifs médicaux implantables : conséquences liées au Covid-19 en France en 2020 et de janvier à avril 2021. Étude menée à partir des données du SNDS. 29 septembre 2021. [\[lien\]](#)
8. Étude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid® du 4 février au 29 juin 2022 (nirmatrelvir (PF-07321332)/ritonavir). 13 septembre 2022. [\[lien\]](#)
9. Étude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 27 octobre 2022. 28 novembre 2022. [\[lien\]](#)

10. Recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2 en 2021. Étude menée à partir du SNDS. 19 octobre 2022 [\[lien\]](#)

ARTICLES

1. Roland, N. *et al.* (2022) 'Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) On Contraception Use in 2020 and up until the end of April 2021 in France', *Contraception*, 108, pp. 50–55. [\[lien\]](#)
2. Dufour, E., Baheux, C. and Zureik, M. (2022) 'Routine surgeries during the COVID-19 pandemic: A French nationwide cohort study', *Annals of Medicine and Surgery*, 77, p. 103721. [\[lien\]](#)
3. Taine, M. *et al.* (2021) 'Mandatory Infant Vaccinations in France During the COVID-19 Pandemic in 2020', *Frontiers in Pediatrics*, 9. [\[lien\]](#)
4. Roland, N. *et al.* (2021) 'Effects of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Lockdown on the Use of Contraceptives and Ovulation Inductors in France', *Obstetrics & Gynecology*, 137(3), pp. 415–417. [\[lien\]](#)
5. Penso, L. *et al.* (2021) 'Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the COVID-pandemic', *British Journal of Dermatology*, 185(3), pp. 671–673. [\[lien\]](#)
6. Meyer, A. *et al.* (2021) 'Colonoscopy in France during the COVID-19 pandemic', *International Journal of Colorectal Disease*, 36, pp. 1073–1075. [\[lien\]](#)
7. Billioti de Gage, S. *et al.* (2021) 'Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in France During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic', *JAMA Ophthalmology*, 139(2), pp. 240–242. [\[lien\]](#)
8. Roland, N. *et al.* (2023) 'Impact of coronavirus disease 2019 on contraception use in France', *Therapies* [Preprint]. [\[lien\]](#)
9. Dugerdil, A. *et al.* (2023) 'Severe SARS-CoV-2 infection as a marker of undiagnosed cancer: a population-based study', *Scientific Reports*, 13(1), p. 8729. [\[lien\]](#).

Risques de COVID-19 grave associés à certains médicaments

RAPPORT

1. Utilisation au long cours d'antipaludéens de synthèse et risque de survenue de formes graves ou létales de la COVID-19. 30 juin 2020. [\[lien\]](#)

ARTICLES

1. Kolla, E. *et al.* (2023) 'COVID-19 Hospitalization in Solid Organ Transplant Recipients on Immunosuppressive Therapy', *JAMA Network Open*, 6(11), p. e2342006. [\[lien\]](#)
2. Kolla, E., Weill, A., Desplas, D., Semenzato, L., Zureik, M., & Grimaldi, L. (2022). Does Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Vaccination Protect against COVID-19 Outcomes : A Nationwide Cohort Study. *Vaccines*, 10(11), Art. 11. [\[lien\]](#)

3. Bouillon, K. *et al.* (2022) 'Association of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Hospitalization for COVID-19: A Nationwide Matched Population-Based Cohort Study', *Journal of the American Heart Association*, p. e023357. [\[lien\]](#)
4. Botton, J. *et al.* (2022) 'No association of low-dose aspirin with severe COVID-19 in France: A cohort of 31.1 million people without cardiovascular disease', *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(4), p. e12743. [\[lien\]](#)
5. Semenzato Laura *et al.* (2021) 'Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk', *Hypertension*, 77(3), pp. 833–842. [\[lien\]](#)
6. Penso, L. *et al.* (2021) '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*, 186(1), pp.59-68. [\[lien\]](#)
7. Meyer, A. *et al.* (2021) 'Risk of severe COVID-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(2), pp. 160–166. [\[lien\]](#)
8. Sbidian, E. *et al.* (2020) 'Comment on "Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19" by König *et al.* Long-term exposure to hydroxychloroquine or chloroquine and the risk of hospitalisation with COVID-19: a nationwide, observational cohort study in 54 873 exposed individuals and 155 689 matched unexposed individuals in France', *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published Online First: 28 August 2020. [\[lien\]](#)

Facteurs de risque de COVID-19 grave

RAPPORTS

1. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. 9 février 2021. [\[lien\]](#)
2. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d'une cohorte de 67 millions de personnes. 21 juillet 2021. [\[lien\]](#)
3. Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de COVID-19 après un schéma vaccinal complet en France. 03 février 2022. [\[lien\]](#)

ARTICLES

1. Turpin, A. *et al.* (2024). Risk factors for COVID-19 hospitalisation after booster vaccination during the Omicron period: A French nationwide cohort study. *Journal of Infection and Public Health*. [\[lien\]](#)
2. Semenzato, L. *et al.* (2022) 'Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France', *The Lancet Regional Health – Europe*, 19, p. 100441. [\[lien\]](#)

3. Semenzato, L. *et al.* (2021) '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*, 8, p. 100158. [\[lien\]](#)

Surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins contre le COVID-19

Travaux préliminaires

RAPPORTS

1. Fréquence des décès et des hospitalisations chez les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et des unités de soin longue durée (USLD) en France au cours des années 2018 et 2019. 11 janvier 2021. [\[lien\]](#)
2. Fréquence des décès et des hospitalisations en 2018 et 2019 parmi les personnes non institutionnalisées âgées de 65 ans et plus en France. 3 février 2021. [\[lien\]](#)

Utilisation des vaccins monovalents et bivalents

RAPPORT

1. Utilisation des vaccins monovalents et bivalents à base d'ARNm dans l'ensemble de la population française, sur la période allant du 3 octobre au 13 novembre 2022. [\[lien\]](#)

Couverture vaccinale chez les femmes enceintes

RAPPORTS

1. Taux de vaccination pour la Covid-19 des femmes enceintes en France. 15 février 2022. [\[lien\]](#)
2. Évolution de la couverture vaccinale contre la Covid-19 parmi les femmes enceintes en France : données au 1er mars 2022. 1er avril 2022. [\[lien\]](#)

Efficacité des vaccins contre les formes graves de Covid-19

RAPPORTS

1. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – Premiers résultats. 21 mai 2021. [\[lien\]](#)
2. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 11 octobre 2021. [\[lien\]](#)

3. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – actualisation jusqu'au 20 juillet 2021. 11 octobre 2021. [\[lien\]](#)
4. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 au sein des départements d'Outre-Mer à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)- Résultats jusqu'au 30 septembre 2021. 03 février 2022. [\[lien\]](#)
5. Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés. 7 juillet 2022. [\[lien\]](#)
6. Efficacité des doses de rappel vaccinal sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période de circulation des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron. 21 février 2023. [\[lien\]](#)

ARTICLES

1. Botton, J. *et al.* (2022) 'Effectiveness of Ad26.COV2.S Vaccine vs BNT162b2 Vaccine for COVID-19 Hospitalizations', *JAMA Network Open*, 5(3), p. e220868. [\[lien\]](#)
2. Bouillon, K. *et al.* (2022) 'Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study', *BMJ Medicine* [\[lien\]](#)
3. Botton, J. *et al.* (2022) '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*, 40, pp. 414–417. [\[lien\]](#)
4. Semenzato, L., Botton, J., Baricault, B., Deloumeaux, J., Joachim, C., Sylvestre, E., Dray-Spira, R., Weill, A., & Zureik, M. (2022). Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System. *PLOS ONE*, 17(9), e0274309. [\[lien\]](#)
5. Semenzato, L. *et al.* (2023) 'Protection of Covid-19 vaccination against hospitalisation during the era of Omicron BA.4 and BA.5 predominance: a nationwide case-control study based on the French National Health Data System', *Open Forum Infectious Diseases*, p. ofad460. [\[lien\]](#)

Risques associés aux vaccins

RAPPORTS

1. Association entre le vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech et les événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France – Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 18 juillet 2021. [\[lien\]](#)

2. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 8 octobre 2021. [\[lien\]](#)
3. Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins antiCOVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France. 18 janvier 2022. [\[lien\]](#)
4. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Nouvelle étude basée sur les données actualisées au 31 octobre 2021. 7 avril 2022. [\[lien\]](#)
5. Vaccins Covid-19 à ARN messager et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses. 22 juillet 2022. [\[lien\]](#)
6. Association entre les vaccins Covid-19 et la survenue du syndrome de Guillain-Barré – étude de série de cas autocontrôlée. 4 octobre 2023. [\[lien\]](#)
7. Risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital au décours de la vaccination contre le COVID-19 : étude cas-témoins à partir du système national des données de santé (SNDS). 24 janvier 2024. [\[lien\]](#)
8. Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribués à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l'infection par le SARS-CoV-2, ou à d'autres étiologies. 26 août 2024 [\[lien\]](#)

ARTICLES

1. Le Vu, S. *et al.* (2022) 'Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines', *Nature Communications*, 13(1), p. 3633. [\[lien\]](#)
2. Jabagi, M.J. *et al.* (2022) 'Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older', *JAMA*, 327(1), pp. 80–82. [\[lien\]](#)
3. Ghebremichael-Weldeselassie, Y. *et al.* (2022) 'A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety', *Statistics in Medicine*, 41(10), pp. 1735-1750. [\[lien\]](#)
4. Botton, J. *et al.* (2022) 'Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France', *Annals of Internal Medicine*, 175(9), pp. 1250–1257. [\[lien\]](#)
5. Jabagi, M.-J. *et al.* (2023) 'Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster', *New England Journal of Medicine* [\[lien\]](#)
6. Le Vu, S. *et al.* (2023) 'Risk of Guillain-Barré Syndrome Following COVID-19 Vaccines: A Nationwide Self-controlled Case Series Study', *Neurology* [Preprint]. [\[lien\]](#)
7. Semenzato, L. *et al.* (2024). Long-Term Prognosis of Patients With Myocarditis Attributed to COVID-19 mRNA Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, or Conventional Etiologies. *JAMA*. [\[lien\]](#)
8. Botton, J. *et al.* (2024). Risk of heavy menstrual bleeding following COVID-19 vaccination: A nationwide case-control study. *Vaccine*, 42(24), 126252. [\[lien\]](#)

9. Le Vu, S. *et al.* (2024). Influence of mRNA Covid-19 vaccine dosing interval on the risk of myocarditis. *Nature Communications*, 15(1), 7745. [\[lien\]](#)

FAITS MARQUANTS

33 rapports rendus publics sur les sites internet d'EPI-PHARE, de l'ANSM et de la CNAM

36 articles publiés dans des revues internationales à comités de lecture

Avertissement

EPI-PHARE est un groupement d'intérêt scientifique créé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

À ce titre, le contenu de ce document est indépendant et libre de tout conflit d'intérêts. EPI PHARE ne reçoit aucun financement d'organismes autre que l'ANSM et la CNAM.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes ou produits commerciaux sont recommandés par EPI-PHARE, l'ANSM ou la CNAM.

Toute utilisation du présent document doit être soumise à l'approbation préalable du GIS EPI-PHARE.



EPI-PHARE
GROUPEMENT D'INTÉRÊTS
SCIENTIFIQUE ANSM-CNAM

 www.epi-phare.fr

 contact@epi-phare.fr