



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

Marie Joëlle Jabagil, Jérémie Botton, Marion Bertrand, Bérangère Baricault, Jérôme Drouin, Paddy Farrington, Alain Weill, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur EPI-PHARE

Mahmoud.zureik@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Remerciements

Epi-phare tient à remercier les experts : Annick Alpérovitch, Joël Ankri, Bernard Bégaud, Francis Bolgert, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Laurent Fignon, Daniel Floret, Jeans-Pascal Fournier, Joëlle Micallef, pour leurs aides très précieuses.

Epi-phare tient aussi à remercier toutes les personnes de la Cnam (DSES/ DEMSI ; DEMEX ; DEOS ; DEPP et DDSI/DPVS) qui contribuent à rendre accessibles et exploitables les données du SNDS en général, de Vac-Si, du PMSI «transmission accélérée des établissements», et à mettre en place les logiciels nécessaires pour cette étude, en particulier le package SCCS sous R.

Contexte

La campagne de vaccination utilisant les vaccins nouvellement approuvés contre le coronavirus (SARS-CoV-2), a débuté le 27 Décembre 2020 en France chez les personnes les plus à risque de subir les conséquences graves de l'infection par ce virus, tels que les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées, les résidents en services de longs séjours (notamment EHPAD, USLD) et les personnes de 75 ans et plus. La vaccination s'est étendue par la suite progressivement à l'ensemble de la population adulte de plus de 18 ans et depuis le 15 juin 2021 aux adolescents de plus de 12 ans. Les vaccins actuellement administrés en France sont de deux types, soit des vaccins à ARNm comme les vaccins de Pfizer-BioNTech (ARNm BNT162b2) et de Moderna (ARNm-1273) soit des vaccins à adénovirus comme les vaccins d'Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) et de Janssen (Ad26.COV2-S). Initialement, seuls les vaccins à ARNm étaient préconisés chez les sujets âgés et le vaccin de Pfizer-BioNTech a été le premier et le plus majoritairement administré dans cette population. Aussi, compte tenu des informations disponibles actuellement, ce travail porte exclusivement sur le vaccin de Pfizer-BioNTech administré chez les sujets âgés de plus de 75 ans. Ce vaccin a montré une efficacité de plus de 87% dans la réduction des formes graves de COVID-19 dans cette même population en France.¹

L'évaluation du risque d'événements indésirables après l'administration du vaccin de Pfizer-BioNTech dans les essais cliniques a montré que le vaccin est généralement bien toléré.² Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés comprenaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques sans gravité telles que myalgie, maux de tête, nausées et fièvre.² Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins anti-COVID-19 menée au niveau international depuis le début de la campagne de vaccination à large échelle, un signal confirmé d'hypertension artérielle et des signaux potentiels d'événements cardiovasculaires, thromboemboliques et hémorragiques ont été émis pour le vaccin de Pfizer-BioNTech. Compte tenu de ces signaux établis essentiellement à partir de données de notification spontanée, des analyses épidémiologiques à l'échelle de l'ensemble de la population sont nécessaires afin de quantifier les risques d'événements cardiovasculaires associés à ce vaccin.

Méthodologie

Epi-Phare a mené ce travail, basé sur les données du SNDS (système national des données de santé) couplées à celles de la base VAC-SI (système d'information vaccin COVID), afin de mesurer

l'association entre la vaccination par le vaccin de Pfizer-BioNTech et le risque à court terme d'hospitalisation pour l'un des quatre événements cardiovasculaires suivants : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, accident vasculaire hémorragique et embolie pulmonaire.

Les personnes vaccinées et non vaccinées sont susceptibles de se distinguer entre elles non seulement sur des caractéristiques en lien avec leur état de santé, mais aussi sur d'autres facteurs difficiles à mesurer et à contrôler. La méthode des séries de cas autocontrôlés (ou self-controlled case series, SCCS), développée pour prendre en compte de telles différences^{3,4}, est utilisée de façon classique pour l'évaluation des vaccins. Dans une population constituée de l'ensemble des sujets ayant eu l'événement d'intérêt au cours de la période d'observation, chaque sujet est son propre témoin, ce qui permet par construction de prendre en compte tout facteur de confusion (mesurable ou non) intra-patient qui ne varie pas sur la période d'observation. ^{3,4} Pour ce travail, afin de tenir compte de la non-indépendance entre l'exposition (ie, la vaccination), la période d'observation et les événements étudiés, nous avons utilisé l'adaptation de la méthode SCCS reposant sur une approche de «pseudo-vraisemblance».⁵ Dans cette approche, seules les expositions ayant lieu avant la survenue de l'événement sont prises en considération pour modéliser le risque.⁵

L'étude a porté sur la période d'observation s'étendant du 15 décembre 2020 au 20 mars 2021 sur l'ensemble de cas (les quatre événements cardiovasculaires étudiés) en France chez tous les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés de 75 ans et plus. Les périodes de 14 jours suivant la 1ère dose et la 2nde dose du vaccin ont été considérées comme périodes à risque, et toutes les autres périodes comme des périodes témoins. Pour chaque événement cardiovasculaire d'intérêt, seule la première survenue durant la période d'étude été pris en compte. Parmi l'ensemble des personnes ayant eu l'événement d'intérêt au cours de la période d'observation, l'incidence relative (IR) de survenue de chaque événement d'intérêt au cours d'une période à risque *versus* une période témoin a été estimée pour chaque dose du vaccin. En l'absence d'effet de la vaccination, ce rapport est proche de 1. Une période spécifique correspondant au jour-même de la vaccination (J0) a été introduite dans le modèle car il est très peu probable de se faire vacciner le jour même d'une admission à l'hôpital pour un événement aigu.

Les analyses ont été réalisées en utilisant un modèle de poisson conditionnel (logiciel R ; package SCCS⁶) ajusté sur la saisonnalité (par pas de 7 jours) afin de prendre en compte toute association

temporelle qui serait liée à l'évolution de la fréquence d'une part des événements et d'autre part de la vaccination sur la période d'étude. Pour mieux prendre en compte cette saisonnalité, tous les cas ont été inclus, qu'ils aient ou non été vaccinés. Ce travail s'est inscrit dans le cadre d'une collaboration étroite avec le Pr Paddy Farrington, un des principaux auteurs et développeurs de cette méthode.

Résultats

Globalement, la fréquence de survenue de cas d'hospitalisation pour un infarctus du myocarde, un AVC ischémique, un AVC hémorragique ou une embolie pulmonaire chez des personnes âgées de 75 ans et plus ne différait pas significativement entre les 14 jours suivant la première dose (respectivement 365, 528, 167 et 221 cas) ou la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech (respectivement 223, 325, 83 et 157 cas) et les périodes contrôles.

Infarctus du myocarde

Sur la période allant du 15 décembre 2020 au 20 mars 2021, dans l'ensemble de la population française, 8 198 sujets âgés de 75 ans et plus ont été hospitalisés pour un infarctus du myocarde (âge médian, 84 ans [intervalle interquartile, 79 à 88] ; femmes, 46 %). Durant cette même période, parmi ces sujets, 2 664 (32,5%) ont reçu au moins une dose du vaccin Pfizer-BioNTech, 1 321 (16,1%) deux doses et 1 346 (16%) sont décédés (tableau 1). Aucun sur-risque de survenue d'infarctus du myocarde n'a été mis en évidence dans les 14 jours suivant la première dose (IR, 0,98 ; IC 95% (0,84-1,13)) ou la deuxième dose (IR, 1,07 ; IC 95% (0,87-1,30)) du vaccin Pfizer-BioNTech (tableau 2).

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Durant la période d'étude, parmi les 12 363 sujets âgés de 75 ans et plus ayant été hospitalisés pour un AVC ischémique (âge médian, 85 ans [intervalle interquartile, 81 à 90] ; femmes, 59 %), 3 716 (23%) ont reçu au moins une dose du vaccin Pfizer-BioNTech, 1 879 (15,2%) deux doses et 2 594 (21%) sont décédés (tableau 1). Aucune augmentation du risque d'AVC ischémique n'a été mise en évidence dans les 14 jours suivant la première dose (IR, 0,94 ; IC 95% (0,83-1,06)) ou la deuxième (IR, 0,99 ; IC 95% (0,84-1,16)) du vaccin Pfizer-BioNTech (tableau 2).

En ce qui concerne l'AVC hémorragique, au cours de la période d'étude l'événement a été observé chez 3 514 sujets âgés de 75 ans et plus (âge médian, 84 ans [intervalle interquartile, 81 à 89] ; femmes,

55 %). Celui-ci entraînait une mortalité particulièrement élevée avec 1 607 (46%) sujets décédés pendant la période d'étude. Parmi les individus ayant été hospitalisés pour cet événement, 851 (24,2%) ont reçu au moins une dose du vaccin pendant la période et 408 (11,6%) les deux doses (tableau 1). Aucune augmentation du risque d'AVC hémorragique n'a été constatée dans les 14 jours suivant la première dose (IR, 0,98 ; IC 95% (0,79-1,22)) ou la deuxième (IR, 0,93 ; IC 95% (0,67-1,28)) du vaccin (tableau 2).

Embolie pulmonaire

Au cours de la période du 15 décembre 2020 au 20 mars 2021, 5 339 des sujets âgés de 75 ans et plus ont été hospitalisés pour une embolie pulmonaire (âge médian, 85 ans [intervalle interquartile, 80 à 89] ; femmes, 63%). Durant cette même période, 1 690 (31,4%) sujets ont reçu au moins une dose du vaccin Pfizer-BioNTech, 865 (16,2%) deux doses et 745 (14%) d'entre eux sont décédés (tableau 1). Aucune augmentation statistiquement significative du risque de survenue d'embolie pulmonaire n'a été mise en évidence dans les 14 jours suivant la première dose (IR, 0,87 ; IC 95% (0,72-1,04)) ou la deuxième dose du vaccin (IR, 1,15 ; IC 95% (0,90-1,46)) (tableau 2).

Conclusion

Cette étude en vie réelle, conduite parmi l'ensemble des personnes âgées de 75 ans et plus ayant été hospitalisées pour un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie pulmonaire) en France au cours de la période des trois premiers mois de la campagne vaccinale, permet de mesurer les risques d'événements cardiovasculaires graves associés au vaccin de Pfizer-BioNTech (le premier introduit sur le marché et le plus utilisé en France) dans cette population âgée. Les résultats de ces analyses ne sont pas en faveur d'une association entre ce vaccin et la survenue d'événements cardiovasculaires graves dans les 14 jours suivant la vaccination. Ils suggèrent donc, de façon rassurante, que la vaccination ne semble pas être associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude mesurant le risque d'événements cardiovasculaires en lien avec le vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech à l'échelle de l'ensemble d'une population au niveau national. L'utilisation du design SCCS, méthode utilisée classiquement pour mesurer des éventuels effets indésirables des vaccins⁷⁻¹⁰, nous a permis de pallier à l'absence de randomisation

en prenant en compte les facteurs de confusion, y compris ceux non mesurés, ne variant au cours de la période d'observation de chaque patient d'étude. Par ailleurs, cette méthode nous a également permis de prendre en compte le biais potentiel lié à une évolution de la fréquence des événements étudiés et de la vaccination au cours du temps. En effet, le nombre d'évènements était plus élevé après la première injection par rapport à la deuxième injection en raison de la saisonnalité (dont l'éventuelle incomplétude des données de la période la plus récente) et/ou du phénomène de déplétion des susceptibles.

Il sera important de savoir si ces résultats sont confirmés dans d'autres populations. Ainsi, une fois que les informations seront disponibles les analyses seront poursuivies pour mesurer ces risques notamment chez les personnes ayant des antécédents d'évènements cardiovasculaires, dans des populations de sujets plus jeunes, et également pour d'autres vaccins anti-COVID-19.

Tableau 1. Description des cas d'hospitalisations pour événements cardiovasculaires survenus en France entre le 15 décembre 2020 et le 20 mars 2021

	Infarctus du myocarde	Accident vasculaire cérébral ischémique	Accident vasculaire cérébral hémorragique	Embolie pulmonaire
Nombre total d'événements	8436	12575	3561	5384
Nombre de sujets avec au moins un événement	8198	12363	3514	5339
Nombre de sujets ayant eu au moins une dose du vaccin (%)	2664 (33%)	3716 (23%)	851 (24%)	1690 (31%)
Nombre de sujets ayant eu 2 doses du vaccin (%)	1321 (16%)	1879 (15%)	408 (12%)	865 (16%)
Délai entre les 2 doses				
Moyenne (ET)	26 jours (4)	25 jours (5)	25 jours (5)	25 jours (5)
Médiane (EIQ)	28 jours (22;28)	26 jours (21;28)	23 jours (21;28)	24 jours (21;28)
14 à 21 jours	24%	37%	43%	40%
21 à 28 jours	63%	52%	47%	49%
28 à 35 jours	9%	7%	6%	7%
Plus de 35 jours	3%	4%	4%	4%
Age à la survenue de l'événement (années)				
Moyenne (ET)	84 jours (6)	85 jours (6)	85 jours (6)	85 jours (6)
Médiane (EIQ)	84 jours (79 ; 88)	85 jours (81 ; 90)	84 jours (81 ; 89)	85 jours (80 ; 89)
Nombre de femmes (%)	3749 (46%)	7235 (59%)	1915 (55%)	3352 (63%)
Nombre de décès (%)	1346 (16%)	2594 (21%)	1607 (46%)	745 (14%)

ET : écart-type ; EIQ : étendue interquartile

Tableau 2. Risques de survenue d'événements cardiovasculaires graves dans les 14 jours suivant la première et la deuxième dose de vaccin Pfizer-BioNTech chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France entre le 15 décembre 2020 et le 20 mars 2021

	Infarctus du myocarde (N = 8 198)		Accident vasculaire cérébral ischémique (N = 12 363)		Accident vasculaire cérébral hémorragique (N = 3 514)		Embolie pulmonaire (N = 5 339)	
	N	IR (IC à 95%)	N	IR (IC à 95%)	N	IR (IC à 95%)	N	IR (IC à 95%)
Périodes contrôles	2 066	1,00	2 835	1,00	592	1,00	1 301	1,00
Période de 1 à 14 jours suivant la première dose	365	0,98 (0,84-1,13)	528	0,94 (0,83-1,06)	167	0,98 (0,79-1,22)	221	0,87 (0,72-1,04)
Période de 1 à 14 jours suivant la deuxième dose	223	1,07 (0,87-1,30)	325	0,99 (0,84-1,16)	83	0,93 (0,67-1,28)	157	1,15 (0,90-1,46)

N : Nombre de cas IR : Incidence relative IC : Intervalle de confiance

Références

- 1- Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, Drouin J, Bertrand M, Jabagi M-J, Weill A, Zureik M - 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) – www.Epi-phare.fr
- 2- Polack F, Thomas S, Nicholas Kitchin N, Judith Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez J, Pérez Marc G, Moreira E, Zerbini C, Bailey R, Kena A, Swanson K, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 3- Farrington C P, Nash J, Miller E Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation *Review Am J Epidemiol.* 1996 Jun 1;143(11):1165-73. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008695.
- 4- Farrington P Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation *Biometrics.* 1995 Mar;51(1):228-35.
- 5- Farrington P, Whitaker H, Hocine M Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures *Biostatistics.* 2009 Jan;10(1):3-16. doi: 10.1093/biostatistics/kxn013.
- 6- 1st Edition Self-Controlled Case Series Studies A Modelling Guide with R By Paddy Farrington, Heather Whitaker, Yonas Ghebremichael Weldeselassie Copyright Year 2018 ISBN 9781498781596 Published April 26, 2018 by Chapman and Hall/CRC 376 Pages 101 B/W Illustrations
- 7- Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, McCowan C, Agrawal U, Shah SA, Ritchie LD, Murray J, Pan J, Bradley DT, Stock SJ, Wood R, Chuter A, Beggs J, Stagg HR, Joy M, Tsang RSM, de Lusignan S, Hobbs R, Lyons RA, Torabi F, Bedston S, O'Leary M, Akbari A, McMenamain J, Robertson C, Sheikh A. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med.* 2021 Jun 9. doi: 10.1038/s41591-021-01408-4. Online ahead of print.
- 8- Hanf M, Quantin C, Farrington P, Benzenine E, Hocine NM, Velten M, Tubert-Bitter P, Escolano S. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization. *Vaccine.* 2013 Dec 2;31(49):5856-62. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.052. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24135575
- 9- Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine.* 2016 Jul 12;34(32):3684-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.050. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27286641
- 10- Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, Hocine MN, Coste J, Weill A. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barre syndrome: A self-controlled case series study. *Neurology.* 2020 May 19;94(20):e2168-e2179. doi: 10.1212/WNL.00000000000009180. Epub 2020 Feb 25.