



EPI-PHARE
épidémiologie des produits de santé
GIS ANSM - CNAM

**Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger
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 novembre 2021

**Stéphane Le Vu, Marion Bertrand, Marie-Joëlle Jabagi, Jérémie Botton, Jérôme Drouin,
Bérangère Baricault, Kim Bouillon, Laura Semenzato, Alain Weill, Rosemary Dray-Spira,
Mahmoud Zureik**

EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM

www.epi-phare.fr

Contact : **Pr Mahmoud Zureik, Directeur** - 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>

Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [dont le SNIIRAM est une composante] est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations d'accès permanents à cette base qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS. Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

Résumé

Depuis juillet 2021, les myocardites et les péricardites sont considérées comme des effets indésirables pouvant survenir suite à une vaccination contre le COVID-19 par un vaccin à ARN messager (Pfizer-BioNTech ou Moderna), notamment chez les hommes jeunes. Des données récentes suggèrent que le risque de myocardite et péricardite pourrait être plus élevé après le vaccin Moderna, particulièrement après la seconde dose, qu'après vaccination par le vaccin Pfizer-BioNTech. L'objectif de ce travail était de mesurer l'association entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et le risque de myocardite et péricardite à l'échelle de l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France.

Une étude cas-témoins appariés a été menée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP). Tous les cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite survenus entre le 15 mai et le 31 août 2021 parmi l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France ont été inclus. Chaque cas a été apparié à 10 témoins de même âge, sexe et département de résidence. Les risques de survenue d'une hospitalisation pour myocardite ou péricardite ont été comparés entre les personnes exposées et non exposées aux vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna, séparément par sexe et par classe d'âge, par des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur les antécédents de myocardite ou péricardite dans les 5 ans précédents, l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent et l'indice de défavorisation sociale.

Un total de 919 cas de myocardites (âge médian de 26 ans, 21% de femmes) et 917 cas de péricardites (âge médian de 34 ans, 38% de femmes) sont survenus parmi des personnes âgées de 12 à 50 ans en France pendant la période d'étude. Ces cas ont été appariés respectivement à 9190 témoins (pour la myocardite) et 9170 témoins (pour la péricardite).

Globalement, la vaccination par les vaccins Pfizer BioNTech et Moderna était associée à une augmentation des risques d'hospitalisation pour myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. L'association avec le risque de myocardite apparaît particulièrement marquée chez les jeunes hommes de moins de 30 ans, en particulier au décours de la deuxième dose du vaccin Moderna (Odds-Ratio ajusté (OR) 79,8 ; intervalle de confiance à 95% [29,8-213,4]), conduisant à un excès de cas atteignant de l'ordre de 132 par un million de doses dans cette tranche de la population. Dans une moindre mesure, le vaccin Pfizer-BioNTech apparaît également associé à une augmentation du risque de myocardite parmi les hommes de moins de 30 ans (OR 2,1 [1,3-3,5] et 3 cas en excès par un million de doses pour la première dose ; OR 10,9 [7,6-15,8] et 27 cas en excès par un million de doses pour la deuxième dose), et une association avec la première dose du vaccin Moderna, bien que non statistiquement significative, ne peut être exclue (OR 2,1 [0,6-7,3]) en raison d'un manque de puissance statistique. Bien que la survenue d'une myocardite soit moins fréquente que chez les hommes, ce risque est également augmenté chez les jeunes femmes de moins de 30 ans après la deuxième dose des deux vaccins (OR 11,4 [4,5-28,6] et 4 cas en excès par un million de doses pour Pfizer-BioNTech ; 40,6 [9,9-166,4] et 37 cas en excès par un million de doses pour Moderna). Le risque de péricardite apparaît lui aussi plus marqué après le vaccin Moderna chez les personnes de moins de 30 ans, en particulier après la

deuxième dose chez les hommes (OR 15,0 [3,3-68,4] et 18 cas en excès par un million de doses) et après la première dose chez les femmes (OR 27,9 [2,4-328,0] et 6 cas en excès par un million de doses).

L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable, avec une durée d'hospitalisation de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne. Sur la période étudiée, aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite suite à la vaccination.

Par ailleurs, une infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent était également associée, dans les analyses multivariées, à la survenue d'une myocardite (OR 7,9 [5,0-12,3]) et à la survenue d'une péricardite (OR 3,9 [2,3-6,6]).

En conclusion, cette étude confirme l'existence d'un risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre la Covid-19 avec un vaccin ARNm (Pfizer BioNTech et Moderna) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement les jeunes de moins de 30 ans. Ce risque est plus élevé avec le vaccin Moderna. Cependant, le nombre de cas attribuables aux vaccins apparaît peu fréquent au regard du nombre de doses administrées. Cette étude confirme également l'évolution clinique favorable des cas de myocardite et de péricardite suite à la vaccination.

Introduction

Les myocardites et péricardites sont des inflammations, respectivement du myocarde et du péricarde, la plupart du temps causées par une infection virale [1]. La myocardite apparaît notamment comme une manifestation de l'infection par le SARS-CoV-2 [2,3]. De rares cas ont également été rapportés comme survenant après une vaccination; notamment avec le vaccin contre la variole [4].

Depuis l'utilisation massive des vaccins à ARN messenger (ARNm) contre le COVID-19, Pfizer-BioNTech (BNT162b2, Comirnaty®) et Moderna (mRNA-1273, Spikevax®)¹, des cas de myocardites et péricardites consécutifs à la vaccination, ont été rapportés par les systèmes de notification dans différents pays à partir de mars 2021 [5–8]. Ces cas sont caractérisés par un événement de myocardite ou péricardite survenant le plus fréquemment dans la première semaine après une seconde dose de vaccin à ARNm et donnant lieu à une hospitalisation. Les diagnostics de myocardite concernent principalement des hommes adolescents ou jeunes adultes, généralement sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ni comorbidité. L'évolution est très majoritairement favorable et l'hospitalisation de l'ordre de quelques jours.

A noter que ces cas restent peu nombreux en regard du nombre personnes vaccinées. Ceci explique probablement le fait que ces événements n'avaient pas été identifiés dans les essais vaccinaux de phase III [5]. Néanmoins, ce risque a amené l'Agence européenne des médicaments (EMA) à introduire une mise en garde dans les caractéristiques des produits et à émettre le 19 juillet 2021 une information aux prescripteurs reconnaissant les myocardite et péricardite comme effets indésirables des deux vaccins [9].

Des analyses préliminaires menées dans quatre pays nordiques (données non publiées à la date de la rédaction de ce rapport) et aux Etats-Unis suggèrent que le risque de myocardite et péricardite serait plus élevé après le vaccin Moderna, et plus particulièrement après sa seconde dose, qu'après vaccination par Pfizer-BioNTech [10]. Ceci a conduit trois pays nordiques à suspendre temporairement l'utilisation de ce vaccin chez les sujets jeunes [11]. En France, les données de pharmacovigilance confirment les caractéristiques des cas rapportés globalement [12]. Elles indiquent également que, pour le vaccin Moderna par rapport au Pfizer-BioNTech, le nombre de notifications spontanées de cas de myocardite rapporté aux doses administrées est supérieur et le délai de survenue des myocardites est plus court après vaccination. Ce qui suggère que l'association est plus importante avec le vaccin Moderna.

La campagne de vaccination contre le COVID-19 a démarré en France fin 2020 avec l'utilisation progressive des deux vaccins à ARNm, Pfizer-BioNTech et Moderna. Ciblait initialement les personnes vulnérables et les plus âgées ainsi que les personnels soignants, elle a concerné l'ensemble de la population de 18 ans et plus à partir du 12 mai 2021 et s'est étendue à l'ensemble des personnes de 12 ans et plus à partir du 15 juin 2021. Fin octobre 2021, près de 50 millions de personnes avaient reçu un schéma vaccinal complet et 83% des 12-50 ans étaient entièrement vaccinés [13].

Cette étude vise à mesurer l'association entre les vaccins contre le COVID-19 à ARNm et le risque de myocardite et de péricardite en France. En utilisant les données d'hospitalisation pour ces événements et de

¹ Pour la suite du texte, nous utilisons les noms d'usage pour les deux vaccins.

vaccination COVID-19 au niveau national pour la population française, nous comparons les risques de survenue des deux pathologies entre les personnes exposées et non exposées aux vaccins. L'étude vise également à estimer cette association en fonction de l'âge et du sexe, ainsi que selon le rang de la dose de vaccin (première dose ou deuxième dose).

Méthodes

Design de l'étude

Pour chacune des deux pathologies, myocardite et péricardite, nous avons mené une étude de type cas-témoins appariés au sein de l'ensemble de la population âgée de 12 à 50 ans en France.

Source de données

L'étude a été réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP). Les données d'hospitalisation proviennent du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Fast Track collecté et restitué par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les témoins sont issus d'une sélection aléatoire sur l'ensemble des bénéficiaires du SNDS. Les informations sur l'exposition aux vaccins, spécialité et date d'administration, ainsi que les nombres de vaccins administrés en population ont été obtenues de la base des données nationales pseudonymisées VAC-SI mise à disposition par l'Assurance Maladie. Les antécédents de test PCR ou antigénique positif pour l'infection par le SARS-CoV-2 ont été identifiés à partir de la base SI-DEP consolidée par l'Assurance maladie.

Définitions des cas et des témoins

Les cas ont été identifiés comme tous les sujets hospitalisés en France avec un diagnostic de myocardite ou de péricardite entre le 12 mai et le 31 août 2021. Le début de la période d'étude a été choisi pour coïncider avec l'élargissement de la vaccination aux sujets de moins de 50 ans. La date index correspond à la date d'hospitalisation du cas. Chaque cas a été apparié à 10 témoins, sélectionnés de façon aléatoire parmi l'ensemble des personnes n'ayant pas eu de diagnostic de myocardite ou respectivement de péricardite durant la période d'étude et vivantes à la date index. L'appariement a été fait sur l'âge, le sexe et le département du cas. Chaque témoin ne pouvait être apparié qu'à un seul cas.

Événements d'intérêts

Les événements d'intérêt ont été sélectionnés par les codes CIM-10 spécifiques de la myocardite (I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4) ou de la péricardite (I30.0, I30.1, I30.8, I30.9, I32.0, I32.1, I32.8) reportés en diagnostic principal ou relié. Il est à noter qu'à la date de réalisation de l'étude, seuls environ 65% des séjours hospitaliers du mois d'août 2021 avaient été implémentés dans la base du PMSI. Les données sont complètes pour les mois précédents.

Critères d'exposition

L'exposition a été définie comme toute vaccination par le vaccin de Pfizer-BioNTech ou de Moderna dans les 1 à 7 jours ou 8 à 21 jours précédant la date index. Les expositions à la première dose ou à la seconde dose (quelle que soit la spécialité de vaccin utilisée pour la première) ont été considérées séparément. Les sujets non vaccinés ou vaccinés plus de 21 jours avant leur date index ont été considérés comme non exposés.

Variables d'ajustement

Hormis les variables d'appariement (âge, sexe et département), trois variables ont été considérées pour tenir compte des facteurs pouvant influencer le risque de myocardite ou péricardite ou l'exposition aux vaccins: (i) les antécédents de myocardite ou respectivement de péricardite, définis par un antécédent d'hospitalisation avec un code CIM-10 spécifique de myocardite ou de péricardite (cf. ci-dessus) dans les 5 ans précédant la date index ; (ii) l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, défini par une hospitalisation pour COVID-19 ou un résultat de test PCR ou antigénique positif pour le SARS-CoV-2 dans le mois qui précède la date index ; (iii) un indice de défavorisation dichotomisé en les deux premiers quintiles de population la plus favorisée et les trois derniers quintiles de population la plus défavorisée. Les résultats de modèles limités à la population sans antécédent de la pathologie d'intérêt ou sans antécédent d'infection sont également présentés en annexe.

Analyses statistiques

Les associations entre chaque événement d'intérêt (hospitalisation pour myocardite ou pour péricardite) et l'exposition (vaccination récente : 1 à 7 jours ou 8 à 21 jours précédant la date index) ont été quantifiées en estimant des odds-ratio (OR) non ajustés et ajustés par des modèles de régression logistique conditionnelle comprenant les variables d'ajustement et d'appariement [14].

Les analyses ont été effectuées selon le rang de la dose de vaccin (première dose ou deuxième dose) et le délai entre la survenue de l'évènement et la vaccination (1 à 7 jours ou 8 à 21 jours), globalement parmi l'ensemble de la population étudiée et séparément par classe d'âge (12 à 29 ans ou 30 à 50 ans) et par sexe.

En utilisant l'odds-ratio comme une estimation du risque relatif et sous l'hypothèse d'une association causale, nous avons estimé le nombre de cas attribuables à l'exposition récente au vaccin en multipliant le nombre observés de cas exposés par $(OR - 1) / OR$ [15]. Ce nombre de cas a été corrigé pour tenir compte de la couverture incomplète des données d'hospitalisation pour le mois d'août 2021. Nous pouvons alors exprimer deux indicateurs reflétant le risque par exposition et le nombre d'exposition dans les différentes catégories de population étudiées : le nombre de doses nécessaire pour l'occurrence d'un cas attribuable au vaccin, estimé par le rapport du nombre de doses administrées dans la population sur le nombre de cas attribuables, et le nombre de cas en excès par million de doses administrées, estimé par l'inverse de ce rapport multiplié par un million. Les intervalles de confiance ont été obtenus en appliquant le même calcul aux bornes de l'intervalle de confiance de l'odds-ratio [16].

Résultats

Myocardites

Entre le 12 mai et le 31 août 2021, 919 cas d'hospitalisations pour myocardite sont survenus parmi des personnes âgées de 12 à 50 ans. Ces cas ont été appariés à 9190 témoins. L'âge médian était de 26 ans, 60% avaient moins de 30 ans et 21% étaient des femmes. Les cas présentaient plus fréquemment (5.8%) un antécédent d'hospitalisation pour myocardite dans les 5 années précédentes, que les témoins (0.1%). De même, un antécédent d'infection pour COVID-19 dans le mois précédant la date index était plus fréquent pour les cas (3.9%) que pour les témoins (0.7%) (Tableau 1).

Parmi les 919 cas de myocardites, 32,9% avaient été exposés à une vaccination récente par un vaccin à ARNm (23,1% vaccinés dans les sept jours et 9,8% vaccinés entre 8 et 21 jours avant l'hospitalisation), et 67,2% étaient non exposés (Tableau 2). Parmi les sujets exposés, le délai médian entre l'administration du vaccin et l'hospitalisation pour myocardite était respectivement de 10 et 9 jours pour la première et deuxième dose de Pfizer, et de 9,5 et 4 jours pour la première et deuxième dose de Moderna.

La durée moyenne de séjour hospitalier était de 3.8 jours (médiane 4) pour les cas de myocardite survenus dans les sept jours après vaccination (Pfizer-BioNTech ou Moderna), de 3.9 jours (médiane 3) chez ceux vaccinés entre 8 et 21 jours avant hospitalisation, et de 4.2 jours (médiane 4) chez les cas non exposés. Un décès a été observé durant le séjour à l'hôpital dans le groupe de cas non exposés aux vaccins et aucun décès n'a été observé parmi les cas exposés aux vaccins (Tableau 2).

Pour l'ensemble de la population, le risque de myocardite était augmenté dans les sept jours suivant la vaccination pour les deux vaccins (Tableau 2). Dans les analyses multivariées, l'odds-ratio associé à l'administration du vaccin Pfizer-BioNTech est de 1.66 [intervalle de confiance à 95% : 1.16-2.37] pour la première dose et 6.88 [5.28-8.96] pour la deuxième dose. L'odds-ratio associé à l'administration du vaccin Moderna est de 2.76 [1.26-6.04] pour la première dose et 25.8 [15.8-42.1] pour la deuxième dose. La vaccination dans les 8 à 21 jours, que ce soit par le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna, n'était pas associée au risque de myocardite. Indépendamment de la vaccination, un antécédent de myocardite dans les 5 ans précédents était très fortement associé à la survenue d'une myocardite au cours de la période d'étude, avec un odds-ratio de 100.0 [43.5-250.0]. Une infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent était également associée à la survenue d'une myocardite, avec un odds-ratio de 7.87 [5.02-12.34]. Les estimations des risques liés à la vaccination restent inchangées dans les analyses restreintes aux sujets ne présentant pas ces antécédents (Tableaux S1 et S2).

Le risque de myocardite lié à la vaccination était particulièrement marqué chez les hommes de 12 à 29 ans (Tableau 4). Parmi eux, ce risque était augmenté dans les sept jours suivant les deux doses du vaccin Pfizer-BioNTech (OR = 2.1 [1.3-3.5] pour la dose 1 et 10.9 [7.6-15.8] pour la dose 2) et la deuxième dose du vaccin Moderna (OR = 79.8 [29.8-213.4]). L'excès de cas attribuables au vaccin pour un million de doses dans cette population est estimé à 2,9 pour la première dose du vaccin Pfizer, 26,7 pour la deuxième et 131,6 pour la deuxième dose du vaccin Moderna. Une association avec la première dose du vaccin Moderna, bien que non

statistiquement significative, ne peut être exclue (OR 2,1 [0,6-7,3]) en raison d'un possible manque de puissance statistique.

Parmi les hommes de 30 à 50 ans, le risque était également augmenté dans les sept jours suivant la deuxième dose de chaque vaccin (OR = 4.2 [2.5-7.0] pour le vaccin Pfizer-BioNTech et 18.0 [8.0-40.6] pour Moderna). L'excès de cas pour un million de doses est estimé à 4,7 pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et 26,5 pour la deuxième dose du vaccin Moderna (Tableau 4).

Chez les femmes, le risque de myocardite était augmenté chez les jeunes de 12 à 29 ans dans les sept jours suivant la deuxième dose des deux vaccins (OR = 11.4 [4.5-28.6] pour Pfizer-BioNTech et 40.6 [9.9-166.4] pour Moderna) (Tableau 5). Parmi elles, l'excès de cas pour un million de doses est estimé à 4,3 pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et 37,3 pour la deuxième dose du vaccin Moderna.

Parmi les femmes de 30 à 50 ans, le risque de myocardite n'était pas associé à la vaccination dans les sept jours précédents, que ce soit par le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna.

Péricardites

Entre le 12 mai et le 31 août 2021, 917 cas d'hospitalisations pour péricardite sont survenus parmi des personnes âgées de 12 à 50 ans. Ces cas ont été appariés à 9170 témoins. L'âge médian était de 34 ans, 36% avaient moins de 30 ans et 38% étaient des femmes. Les cas présentaient plus fréquemment (8.5%) un antécédent d'hospitalisation pour péricardite dans les 5 années précédentes, que les chez les témoins (0.1%). De même, un antécédent d'infection pour COVID-19 dans le mois précédant la date index était plus fréquent pour les cas (2.2%) que pour les témoins (0.7%) (Tableau 6).

Parmi les 917 cas de péricardites, 22,7% étaient exposés à une vaccination récente (10,7% vaccinés dans les sept jours et 12,0% vaccinés entre 8 et 21 jours avant l'hospitalisation), et 77,3% étaient non exposés (Tableau 7). Parmi les sujets exposés, le délai médian entre l'administration du vaccin et l'hospitalisation pour péricardite était respectivement de 11 et 10 jours pour la première et deuxième dose de Pfizer-BioNTech, et 9,5 et 10 jours pour la première et deuxième dose de Moderna.

La durée moyenne de séjour hospitalier était de 2.6 jours (médiane 2) pour les cas de péricardite survenus dans les sept jours après vaccination (Pfizer-BioNTech ou Moderna), de 2.5 jours (médiane 2) chez ceux vaccinés entre 8 et 21 jours avant hospitalisation, et de 2.6 jours (médiane 1) chez les cas non exposés. Un décès a été observé durant le séjour hospitalier dans le groupe de cas non exposés et aucun décès n'a été observé parmi les cas exposés aux vaccins (Tableau 7).

Globalement, parmi l'ensemble de la population le risque de péricardite était augmenté dans les sept jours suivant la deuxième dose pour les deux vaccins, dans les analyses multivariées, avec un odds-ratio de 2.14 [1.51-3.03] pour le vaccin Pfizer-BioNTech et de 6.15 [3.09-12.3] pour le vaccin Moderna (

Tableau 8). Indépendamment de la vaccination, un antécédent de péricardite dans les 5 ans précédents était très fortement associé à la survenue d'une péricardite dans la période d'étude, avec un odds-ratio de 125.0 [55.6-333.3]. Une infection par le SARS-CoV-2 dans le mois qui précède était également associée à la survenue d'une péricardite, avec un odds-ratio de 3.86 [2.26-6.58]. Les estimations des risques liés à la vaccination

restent inchangées dans les analyses restreintes aux sujets ne présentant pas ces antécédents (Tableaux S3 et S4).

Chez les hommes de 12 à 29 ans, le risque de péricardite était augmenté dans les sept jours suivant la vaccination pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech (OR = 3.5 [1.8-6.9]) et pour les deux doses du vaccin Moderna (OR = 4.7 [1.2-18.5] pour la dose 1 et 15.0 [3.3-68.4] pour la dose 2) (Tableau 9). Parmi eux, l'excès de cas pour un million de doses est estimé à 4,2 pour la deuxième dose du vaccin Pfizer, et 6,7 et 17,8 pour la première et la deuxième dose du vaccin Moderna.

Parmi les hommes de 30 à 50 ans, le risque de péricardite n'était pas associé à la vaccination, que ce soit par le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna.

Chez les femmes, le risque de péricardite était augmenté chez les jeunes de 12 à 29 ans dans les sept jours suivant la deuxième dose de Pfizer-BioNTech (OR = 4.6 [2.0-10.4]) et dans les 8 à 21 jours suivant la première dose de Moderna (OR = 27.9 [2.4-328.0]). Pour les femmes de 30 à 50 ans, le risque était augmenté dans les sept jours après la deuxième dose de Moderna (OR = 18.7 [4.7-74.9]) (Tableau 10). Chez les femmes de 12 à 29 ans, l'excès de cas pour un million de doses est estimé à 2,8 pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et 5,8 pour la première dose de Moderna. Chez les femmes de 30 à 50 ans, l'excès de cas pour un million de doses est estimé à 10,5 pour la deuxième dose de Moderna.

Discussion

Cette vaste étude cas-témoins, basée sur la totalité des cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite survenus entre le 15 mai et le 31 août 2021 parmi l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France, apporte des informations nouvelles sur la quantification et la caractérisation de l'association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite.

Les résultats montrent que globalement, même si le nombre de cas apparaît peu fréquent au regard du nombre de doses administrées à l'échelle de l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France, dans cette population la vaccination par les vaccins à ARN messager (Pfizer BioNTech et Moderna) est associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. L'association avec le risque de myocardite apparaît particulièrement marquée chez les jeunes hommes de moins de 30 ans, en particulier au décours de la deuxième dose du vaccin Moderna qui selon notre estimation serait à l'origine d'un excès de cas atteignant de l'ordre de 132 par un million de doses dans cette tranche de la population. Dans une moindre mesure, le vaccin Pfizer-BioNTech apparaît également associé à une augmentation du risque de myocardite parmi les hommes de moins de 30 ans, et une association avec la première dose du vaccin Moderna, bien que non statistiquement significative, ne peut être exclue. Bien que la survenue d'une myocardite soit moins fréquente que chez les hommes, ce risque est également augmenté chez les jeunes femmes de moins de 30 ans parmi lesquelles l'excès de cas attribuables à la deuxième dose du vaccin Moderna serait de l'ordre de 37 par un million de doses. Le risque de péricardite apparaît lui aussi plus marqué après le vaccin Moderna chez les personnes de moins de 30 ans, en particulier après la deuxième

dose qui serait à l'origine d'un excès de cas atteignant de l'ordre de 18 par un million de doses chez les hommes. De façon rassurante, l'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable, avec une durée d'hospitalisation de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne. Sur la période étudiée, aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite au décours de la vaccination.

Plusieurs arguments plaident en faveur de la nature causale de l'association entre l'exposition aux vaccins à ARNm et les risques de myocardite et péricardite. Premièrement, l'ampleur des mesures d'association apparaît élevée après ajustement sur les antécédents de chacune de ces pathologies et d'infection par le SARS-CoV-2. Deuxièmement, l'excès de cas intervient dans une période de faible circulation des virus respiratoires courants connus pour être associés au risque de myocardite. Troisièmement, pour les deux pathologies, le délai de survenue après l'exposition au vaccin est très court, notamment après la deuxième dose. Quatrièmement, dans la majorité des cas, l'association avec la pathologie n'est plus retrouvée passés sept jours après l'exposition. Enfin, nos résultats sont concordants avec ceux rapportés en France par le système de pharmacovigilance et dans d'autres pays à partir de sources de données variées, à la fois quant aux caractéristiques et à l'évolution des cas, aux catégories de population concernées et à la relation temporelle entre exposition et événement, suggérant un mécanisme sous-jacent uniforme [10] ; et également quant au risque particulièrement marqué du vaccin Moderna [17].

Cette étude comporte certaines limites qu'il convient de noter. Tout d'abord, le SNDS ne fournit pas d'information sur les aspects cliniques ou biologiques et dans l'étude les cas ont été identifiés uniquement sur la base des codes diagnostiques des séjours hospitaliers. Toutefois, la fréquence des myocardites et des péricardites avant l'épidémie de COVID-19 estimée à partir des données du SNDS est concordante avec les chiffres rapportés dans d'autres pays. De plus, du fait du nombre de cas limité, notamment chez les femmes et pour les péricardites, certaines associations n'ont pas pu être quantifiées ou l'ont été avec une incertitude importante. Lorsque les données seront disponibles, la poursuite de la surveillance pharmaco-épidémiologique du risque de myocardite et péricardite au-delà du mois d'août 2021 permettra de mieux caractériser ces associations. La poursuite du suivi permettra également d'étudier le risque associé à une troisième dose de vaccin. Enfin, les informations disponibles ne permettent pas à ce stade de décrire d'éventuelles conséquences à long terme des myocardites et péricardites post-vaccination par les vaccins à ARNm. Le suivi des cas au-delà de la période d'hospitalisation aigüe devra être envisagé afin de mesurer de telles conséquences potentielles.

En conclusion, cette étude confirme l'existence d'un risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre la Covid-19 avec un vaccin ARNm (Pfizer BioNTech et Moderna) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement les jeunes de moins de 30 ans. Ce risque est plus élevé avec le vaccin Moderna. Cette étude confirme également l'évolution clinique favorable des cas de myocardite et de péricardite suite à la vaccination.

Références

1. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. mars 2021;18(3):169-93.
2. Boehmer TK. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 18 oct 2021];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7035e5.htm>
3. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis [Internet]. 2021 juill [cité 13 oct 2021] p. 2021.07.23.21260998. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21260998v1>
4. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, et al. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2018. *Vaccine*. 29 janv 2021;39(5):839-45.
5. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 10 août 2021;144(6):471-84.
6. Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including) [Internet]. GOV.IL. 2021 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>
7. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 1 oct 2021;6(10):1202-6.
8. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 9 juill 2021;70(27):977-82.
9. BioNTech/Pfizer, Moderna BioTech. COVID-19 mRNA Vaccines Comirnaty and Spikevax: risk of myocarditis and pericarditis [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk-myocarditis-pericarditis>
10. Klein N. Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and “Head-to-Head” Product Comparisons [Internet]. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 2021 oct 21. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>
11. Paterlini M. Covid-19: Sweden, Norway, and Finland suspend use of Moderna vaccine in young people “as a precaution”. *BMJ*. 11 oct 2021;375:n2477.
12. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1-2.pdf>
13. Le tableau de bord de la vaccination [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>
14. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Third. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
15. Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Attributable Risk Estimation in Case-Control Studies. *Epidemiol Rev*. 1 janv 1994;16(1):51-64.

16. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 7 nov 1998;317(7168):1309-12.
17. Su JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 2021 oct 21 [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>
18. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* [Internet]. 25 août 2021 [cité 18 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110475>

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des cas de myocardites et de leurs témoins

	TEMOINS (n =9190)	%	CAS DE MYOCARDITE (n =919)	%
Age (années), moy (et) Médiane [IQR]	28.3 (9.6) 26 [20;35]		28.3 (9.6) 26 [20;35]	
12-17	850	9.2%	85	9.2%
18-29	4,650	50.6%	465	50.6%
30-39	2,090	22.7%	209	22.7%
40-50	1,600	17.4%	160	17.4%
Femmes	1,940	21.1%	194	21.1%
Indice de défavorisation				
1 (moins défavorisé)	1,928	22.1%	189	21.5%
2	1,788	20.5%	185	21.1%
3	1,750	20.1%	175	19.9%
4	1,637	18.8%	158	18.0%
5 (plus défavorisé)	1,617	18.5%	171	19.5%
Régions				
Auvergne-Rhône-Alpes	1,220	13.3%	122	13.3%
Bourgogne-Franche-Comté	310	3.4%	31	3.4%
Bretagne	290	3.2%	29	3.2%
Centre-Val de Loire	420	4.6%	42	4.6%
Corse	80	0.9%	8	0.9%
Grand Est	560	6.1%	56	6.1%
Hauts-de-France	740	8.1%	74	8.1%
Ile-de-France	1,910	20.8%	191	20.8%
Normandie	420	4.6%	42	4.6%
Nouvelle-Aquitaine	700	7.6%	70	7.6%
Occitanie	880	9.6%	88	9.6%
Pays de la Loire	600	6.5%	60	6.5%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	840	9.1%	84	9.1%
DOM-TOM	220	2.4%	22	2.4%
Antécédents de myocardite et de Covid à la date index				
Antécédent de myocardite dans les 5 ans	6	0.1%	53	5.8%
Hospitalisation ou test positif pour Covid avant la date index	622	6.8%	112	12.2%
Hospitalisation ou test positif pour Covid dans le mois précédant la date index	61	0.7%	36	3.9%

Tableau 2. Description des cas de myocardite non exposés et exposés

	Non exposés		Vaccinés dans les 7 jours précédents		Vaccinés dans les 8 à 21 jours précédents	
	(n =617)	%	(n =212)	%	(n =90)	%
Age (années), moy (et)	28.9 (9.9)		26.1 (8.4)		29.1 (9.3)	
Médiane [IQR]	27 [21;36]		23 [20;31]		27 [21;37]	
12-17	66	10.7%	16	7.5%	3	3.3%
18-29	284	46.0%	133	62.7%	48	53.3%
30-39	142	23.0%	42	19.8%	25	27.8%
40-50	125	20.3%	21	9.9%	14	15.6%
Femmes	144	23.3%	34	16.0%	16	17.8%
Indice de défavorisation						
1 (moins défavorisé)	128	22.0%	41	19.7%	20	22.5%
2	124	21.3%	44	21.2%	17	19.1%
3	106	18.2%	51	24.5%	18	20.2%
4	110	18.9%	34	16.3%	13	15.7%
5 (plus défavorisé)	113	19.4%	38	18.3%	20	22.5%
Régions						
Auvergne-Rhône-Alpes	82	13.3%	25	11.8%	15	16.7%
Bourgogne-Franche-Comté	20	3.2%	10	4.7%	1	1.1%
Bretagne	12	1.9%	14	6.6%	3	3.3%
Centre-Val de Loire	28	4.5%	8	3.8%	6	6.7%
Corse	7	1.1%	0	0.0%	1	1.1%
Grand Est	31	5.0%	20	9.4%	5	5.6%
Hauts-de-France	54	8.8%	14	6.6%	6	6.7%
Ile-de-France	133	21.6%	35	16.5%	23	25.6%
Normandie	27	4.4%	11	5.2%	4	4.4%
Nouvelle-Aquitaine	47	7.6%	20	9.4%	3	3.3%
Occitanie	51	8.3%	26	12.3%	11	12.2%
Pays de la Loire	41	6.6%	14	6.6%	5	5.6%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	63	10.2%	14	6.6%	7	7.8%
DOM-TOM	21	3.4%	1	0.5%	0	0.0%
Antécédents de myocardite et de Covid à la date index						
Antécédent de myocardite dans les 5 ans	43	7.0%	7	3.3%	3	3.4%
Hospitalisation ou test positif pour Covid avant la date index	97	15.7%	12	5.7%	3	3.4%
Hospitalisation ou test positif pour Covid dans le mois précédant la date index	34	5.5%	1	0.5%	1	1.1%
Durée du séjour hospitalier pour myocardite (jrs), moy (et)	4.2 (3.8)		3.8 (3.2)		3.9 (2.9)	
Médiane [IQR]	4 [2;5]		4 [2;5]		3 [2;5]	
0	48	7.8%	8	3.8%	4	4.5%
1	58	9.4%	20	9.4%	7	7.9%
2 à 5	372	60.2%	158	74.5%	63	70.8%
>5	140	22.6%	26	12.3%	15	16.8%
Décès durant le séjour	1	0.2%	0	0%	0	0%

Tableau 3. Association entre la myocardite et les vaccins à ARN messenger

Exposition	Témoins N=9 190 (%)	Cas de myocardites N=919 (%)	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	P
Non exposé	7447 (81.0)	617 (67.1)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	316 (3.4)	41 (4.4)	1.61 [1.14-2.26]	0.01	1.66 [1.16-2.37]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	611 (6.7)	45 (4.9)	0.91 [0.66-1.25]	0.56	0.90 [0.65-1.26]	0.54
2ème dose : 1 à 7 jours	247 (2.7)	110 (12.0)	6.33 [4.88-8.20]	<0.0001	6.88 [5.28-8.96]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	415 (4.5)	35 (3.8)	1.12 [0.78-1.61]	0.54	1.18 [0.81-1.72]	0.38
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	40 (0.4)	8 (0.9)	2.48 [1.14-5.39]	0.02	2.76 [1.26-6.04]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	67 (0.7)	9 (1.0)	1.67 [0.83-3.38]	0.15	1.70 [0.81-3.60]	0.16
2ème dose : 1 à 7 jours	28 (0.3)	53 (5.8)	24.9 [15.5-40.1]	<0.0001	25.8 [15.8-42.1]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	19 (0.2)	1 (0.1)	0.73 [0.10-5.48]	0.76	0.84 [0.11-6.37]	0.87

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation (OR = 1.02 [0.85-1.22]), les antécédents de myocardite dans les 5 ans (OR = 100 [43.5-250.0]), les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index (OR =7.87 [5.02-12.34]).

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau 4. Association entre la myocardite et les vaccins à ARN messager en fonction de l'âge chez les hommes

Hommes						
	Témoins	Cas	OR [IC 95%]*†	OR [IC 95%]*††	Nombre de doses pour un cas	Excès de cas pour 1 million de doses
12 - 29 ans	N=4 550	N=455				
Non exposé	3724	288	1.0	1.0		
Pfizer-BioNTech :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	150	22	2.1 [1.3-3.3]	2.1 [1.3-3.5]	341 000 [250 200-782 900]	2.9 [1.3-4.0]
Dose 1 : 8 à 21 jours	297	23	1.0 [0.6-1.6]	1.0 [0.6-1.5]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	120	72	10.5 [7.3-15.1]	10.9 [7.6-15.8]	37 500 [36 400-39 200]	26.7 [25.5-27.5]
Dose 2 : 8 à 21 jours	184	15	1.3 [0.7-2.2]	1.2 [0.6-2.1]		
Moderna :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	25	3	1.8 [0.5-6.3]	2.1 [0.6-7.3]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	34	4	1.6 [0.6-4.6]	1.4 [0.4-4.3]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	5	28	86.7 [32.8-228.8]	79.8 [29.8-213.4]	7 600 [7 500-7 700]	131.6 [129.9-133.3]
Dose 2 : 8 à 21 jours	11	0	-	-		
30 - 50 ans	N=2 700	N=270				
Non exposé	2169	185	1.0	1.0		
Pfizer-BioNTech :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	92	12	1.5 [0.8-2.9]	1.5 [0.8-2.9]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	175	13	0.9 [0.5-1.6]	0.9 [0.5-1.7]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	76	23	3.8 [2.3-6.2]	4.2 [2.5-7.0]	211 000 [188 100-268 200]	4.7 [3.7-5.3]
Dose 2 : 8 à 21 jours	140	14	1.3 [0.7-2.3]	1.4 [0.8-2.5]		
Moderna :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	10	3	3.3 [0.9-12.1]	3.3 [0.9-12.3]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	20	4	2.4 [0.8-7.0]	2.6 [0.8-8.2]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	11	15	16.8 [7.5-37.7]	18.0 [8.0-40.6]	37 700 [36 200-40 900]	26.5 [24.4-27.6]
Dose 2 : 8 à 21 jours	7	1	1.8 [0.2-14.7]	2.0 [0.2-16.3]		

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents de myocardite dans les 5 ans et les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau 5. Association entre la myocardite et les vaccins à ARN messager en fonction de l'âge chez les femmes

Femmes						
	Témoins	Cas	OR [IC 95%]*†	OR [IC 95%]*††	Nombre de doses pour un cas	Excès de cas pour 1 million de doses
12 - 29 ans	N=9 50	N=95				
Non exposé	773	62	1.0	1.0		
Pfizer-BioNTech :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	37	3	1.1 [0.3-4.0]	1.3 [0.4-4.6]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	61	7	1.6 [0.7-3.8]	1.7 [0.7-4.0]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	25	12	9.3 [3.7-22.7]	11.4 [4.5-28.6]	232 400 [219 800-272 700]	4.3 [3.7-4.5]
Dose 2 : 8 à 21 jours	43	2	0.6 [0.1-2.7]	0.7 [0.1-3.0]		
Moderna :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	1	1	13.1 [0.8-219.1]	12.6 [0.7-216.2]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	5	0	-	-		
Dose 2 : 1 à 7 jours	5	8	26.7 [7.7-92.7]	40.6 [9.9-166.4]	26 800 [26 500-28 800]	37.3 [34.7-37.7]
Dose 2 : 8 à 21 jours	0	0	-	-		
30 - 50 ans	N=990	N=99				
Non exposé	781	82	1.0	1.0		
Pfizer-BioNTech :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	37	4	1.0 [0.3-2.9]	1.0 [0.3-2.9]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	78	2	0.2 [0.1-1.0]	0.2 [0.1-1.1]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	26	3	1.1 [0.3-3.7]	1.1 [0.3-4.0]		
Dose 2 : 8 à 21 jours	48	4	0.8 [0.3-2.3]	1.0 [0.3-2.9]		
Moderna :						
Dose 1 : 1 à 7 jours	4	1	2.3 [0.3-21.1]	2.6 [0.3-23.4]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	8	1	1.1 [0.1-8.9]	1.9 [0.2-16.6]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	7	2	2.8 [0.6-13.3]	2.5 [0.4-14.0]		
Dose 2 : 8 à 21 jours	1	0	-	-		

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents de myocardite dans les 5 ans et les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, **[IC 95%]** : intervalle de confiance à 95%

Tableau 6. Caractéristiques des cas de péricardite et de leurs témoins

	TEMOINS (n =9170)	%	CAS DE PERICARDITE (n =917)	%
Age (années), moy (et)	33.5 (10.2)		33.5 (10.2)	
Médiane [IQR]	34 [24 ; 42]		34 [24 ; 42]	
12-17	530	5.8%	53	5.8%
18-29	2,800	30.5%	280	30.5%
30-39	2,830	30.9%	283	30.9%
40-50	3,010	32.8%	301	32.8%
Femmes	3,470	37.8%	347	37.8%
Indice de défavorisation				
1 (moins défavorisé)	1,555	17.8%	145	16.8%
2	1,843	21.1%	178	20.7%
3	1,820	20.9%	175	20.3%
4	1,803	20.7%	180	20.9%
5 (plus défavorisé)	1,706	19.5%	183	21.3%
Régions				
Auvergne-Rhône-Alpes	1,310	14.3%	131	14.3%
Bourgogne-Franche-Comté	300	3.3%	30	3.3%
Bretagne	480	5.2%	48	5.2%
Centre-Val de Loire	320	3.5%	32	3.5%
Corse	50	0.5%	5	0.5%
Grand Est	840	9.2%	84	9.2%
Hauts-de-France	790	8.6%	79	8.6%
Ile-de-France	1,230	13.4%	123	13.4%
Normandie	570	6.2%	57	6.2%
Nouvelle-Aquitaine	840	9.2%	84	9.2%
Occitanie	750	8.2%	75	8.2%
Pays de la Loire	750	8.2%	75	8.2%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	730	8.0%	73	8.0%
DOM-TOM	210	2.3%	21	2.3%
Antécédents de péricardite et de Covid à la date index				
Antécédent de péricardite dans les 5 ans	7	0.1%	78	8.5%
Hospitalisation ou test positif pour Covid avant la date index	613	6.7%	87	9.5%
Hospitalisation ou test positif pour Covid dans le mois précédant la date index	60	0.7%	20	2.2%

Tableau 7. Description des cas de péricardite non exposés et exposés

	Non exposés (n =709)	%	Vaccinés dans les 7 jours précédents (n =99)	%	Vaccinés dans les 8 à 21 jours précédents (n =109)	%
Age (années), moy (et)	33.4 (10.2)		31.9 (9.9)		35.0 (9.6)	
Médiane [IQR]	34 [24;43]		32 [23;40]		36 [27;43]	
12-17	48	6.8%	2	2.0%	3	2.8%
18-29	210	29.6%	42	42.4%	28	25.7%
30-39	214	30.2%	30	30.3%	39	35.8%
40-50	237	33.4%	25	25.3%	39	35.8%
Femmes	267	37.7%	38	38.4%	42	38.5%
Indice de défavorisation						
1 (moins défavorisé)	112	16.9%	20	20.6%	13	12.9%
2	132	19.9%	19	19.6%	27	26.7%
3	131	19.8%	20	20.6%	24	23.8%
4	146	22.0%	18	18.6%	16	15.8%
5 (plus défavorisé)	142	21.4%	20	20.6%	21	20.8%
Régions						
Auvergne-Rhône-Alpes	97	13.7%	20	20.2%	14	12.8%
Bourgogne-Franche-Comté	22	3.1%	5	5.1%	3	2.8%
Bretagne	40	5.6%	6	6.1%	2	1.8%
Centre-Val de Loire	25	3.5%	0	0.0%	7	6.4%
Corse	2	0.3%	1	1.0%	2	1.8%
Grand Est	62	8.7%	12	12.1%	10	9.2%
Hauts-de-France	60	8.5%	8	8.1%	11	10.1%
Ile-de-France	95	13.4%	14	14.1%	14	12.8%
Normandie	41	5.8%	6	6.1%	10	9.2%
Nouvelle-Aquitaine	70	9.9%	4	4.0%	10	9.2%
Occitanie	59	8.3%	7	7.1%	9	8.3%
Pays de la Loire	56	7.9%	10	10.1%	9	8.3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	61	8.6%	6	6.1%	6	5.5%
DOM-TOM	19	2.7%	0	0.0%	2	1.8%
Antécédents de péricardite et de Covid à la date index						
Antécédent de péricardite dans les 5 ans	63	8.9%	10	10.1%	5	4.6%
Hospitalisation ou test positif pour Covid avant la date index	74	10.4%	5	5.1%	8	7.3%
Hospitalisation ou test positif pour Covid dans le mois précédant la date index	18	2.5%	0	0%	2	1.8%
Durée du séjour hospitalier pour péricardite (jrs), moy (et)	2.6 (3.3)		2.6 (2.7)		2.5 (3.0)	
Médiane [IQR]	1 [0;4]		2 [1;4]		2 [1;3]	
0	189	26.7%	21	21.2%	22	20.2%
1	174	24.5%	23	23.2%	32	29.4%
2 à 5	250	35.3%	44	44.4%	42	38.5%
>5	96	13.5%	11	11.1%	13	11.9%
Décès durant le séjour	1	0.1%	0	0%	0	0%

Tableau 8. Association entre la péricardite et les vaccins à ARN messager

	Témoins N=9 170 (%)	Cas de péricardites N=917 (%)	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	P
Non exposé	7387 (80.6)	709 (77.3)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	318 (3.5)	32 (3.5)	1.04 [0.72-1.51]	0.84	1.07 [0.73-1.58]	0.72
1ère dose : 8 à 21 jours	595 (6.5)	50 (5.5)	0.88 [0.65-1.19]	0.40	0.90 [0.66-1.24]	0.53
2ème dose : 1 à 7 jours	231 (2.5)	46 (5.0)	2.12 [1.53-2.96]	<0.0001	2.14 [1.51-3.03]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	447 (4.9)	44 (4.8)	1.05 [0.75-1.45]	0.78	1.15 [0.82-1.62]	0.40
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	48 (0.5)	6 (0.6)	1.29 [0.55-3.03]	0.56	1.41 [0.60-3.31]	0.43
1ère dose : 8 à 21 jours	72 (0.8)	8 (0.9)	1.15 [0.55-2.40]	0.71	1.30 [0.62-2.72]	0.49
2ème dose : 1 à 7 jours	25 (0.3)	15 (1.6)	6.51 [3.39-12.5]	<0.0001	6.15 [3.09-12.3]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	47 (0.5)	7 (0.8)	1.79 [0.84-3.84]	0.13	2.05 [0.95-4.40]	0.07

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation (OR = 1.17 [0.98-1.39]), les antécédents de myocardite dans les 5 ans (OR = 125.0 [55.6-333.3]), les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index (OR =3.86 [2.26-6.58]).

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau 9. Association entre la péricardite et les vaccins à ARN messager en fonction de l'âge chez les hommes

Hommes						
	Témoins	Cas	OR [IC 95%]*†	OR [IC 95%]*††	Nombre de doses pour un cas	Excès de cas pour 1 million de doses
12 - 29 ans	N=2 100	N=210				
Non exposé	1712	167	1.0	1.0		
<i>Pfizer-BioNTech :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	72	8	1.1 [0.5-2.3]	1.0 [0.5-2.3]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	142	5	0.4 [0.1-0.9]	0.3 [0.1-0.9]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	48	14	3.3 [1.7-6.2]	3.5 [1.8-6.9]	237 700 [204 200-372 600]	4.2 [2.7-4.9]
Dose 2 : 8 à 21 jours	86	7	0.8 [0.4-1.9]	0.8 [0.4-1.9]		
<i>Moderna :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	7	3	4.1 [1.1-15.9]	4.7 [1.2-18.5]	149 300 [129 400- 646 900]	6.7 [1.5-7.7]
Dose 1 : 8 à 21 jours	21	0	-	-		
Dose 2 : 1 à 7 jours	3	4	14.8 [3.3-67.2]	15.0 [3.3-68.4]	56 200 [53 600-74 300]	17.8 [13.5-18.7]
Dose 2 : 8 à 21 jours	9	2	2.3 [0.5-11.2]	2.5 [0.5-12.5]		
30 - 50 ans	N=3 600	N=360				
Non exposé	2886	275	1.0	1.0		
<i>Pfizer-BioNTech :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	116	12	1.1 [0.6-2.0]	1.0 [0.5-2.0]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	208	21	1.1 [0.7-1.7]	1.2 [0.7-1.9]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	90	13	1.6 [0.9-2.8]	1.6 [0.9-3.0]		
Dose 2 : 8 à 21 jours	196	26	1.4 [0.9-2.2]	1.6 [1.0-2.5]		
<i>Moderna :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	22	2	0.9 [0.2-4.0]	1.0 [0.2-4.4]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	40	3	0.8 [0.2-2.6]	0.9 [0.3-3.0]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	17	5	3.2 [1.1-8.8]	2.7 [0.9-8.2]		
Dose 2 : 8 à 21 jours	25	3	1.7 [0.6-4.9]	1.9 [0.6-5.5]		

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents de myocardite dans les 5 ans et les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau 10. Association entre la péricardite et les vaccins à ARN messager en fonction de l'âge chez les femmes

Femmes						
	Témoins	Cas	OR [IC 95%]*†	OR [IC 95%]*††	Nombre de doses pour un cas	Excès de cas pour 1 million de doses
12 - 29 ans	N=1 230	N=123				
Non exposé	990	91	1.0	1.0		
<i>Pfizer-BioNTech :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	52	6	1.3 [0.5-3.1]	1.4 [0.6-3.4]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	90	10	1.3 [0.6-2.6]	1.3 [0.6-2.7]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	27	9	3.7 [1.7-8.4]	4.6 [2.0-10.4]	363 500 [318 600-630 100]	2.8 [1.6-3.1]
Dose 2 : 8 à 21 jours	60	4	0.7 [0.3-2.1]	0.9 [0.3-2.7]		
<i>Moderna :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	2	0	-	-		
Dose 1 : 8 à 21 jours	1	2	21.7 [2.0-241.6]	27.9 [2.4-328.0]	172 000 [159 500-292 300]	5.8 [3.4-6.3]
Dose 2 : 1 à 7 jours	1	0	-	-		
Dose 2 : 8 à 21 jours	7	1	1.6 [0.2-13.6]	1.6 [0.2-13.8]		
30 - 50 ans	N=2 240	N=224				
Non exposé	1799	176	1.0	1.0		
<i>Pfizer-BioNTech :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	78	6	0.8 [0.3-1.8]	0.9 [0.4-2.2]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	155	14	0.9 [0.5-1.7]	0.9 [0.5-1.7]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	66	10	1.5 [0.8-3.1]	1.3 [0.6-2.7]		
Dose 2 : 8 à 21 jours	105	7	0.7 [0.3-1.5]	0.8 [0.4-1.8]		
<i>Moderna :</i>						
Dose 1 : 1 à 7 jours	17	1	0.6 [0.1-4.6]	0.7 [0.1-5.4]		
Dose 1 : 8 à 21 jours	10	3	2.9 [0.8-10.6]	3.3 [0.9-12.0]		
Dose 2 : 1 à 7 jours	4	6	15.0 [4.2-53.2]	18.7 [4.7-74.9]	93 200 [90 300-113 800]	10.5 [8.4-11.1]
Dose 2 : 8 à 21 jours	6	1	1.7 [0.2-13.9]	2.1 [0.2-18.2]		

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents de myocardite dans les 5 ans et les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Annexes

Tableau S1. Association entre la myocardite et les vaccins à ARN messager chez les sujets sans antécédent de myocardite dans les 5 ans précédant la date index

	Témoins	Cas de myocardites	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P
	N=8 600 (%)	N=860 (%)				
Non exposé	6955 (80.9)	571 (66.4)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	294 (3.4)	37 (4.3)	1.57 [1.10-2.26]	0.014	1.61 [1.12-2.31]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	584 (6.8)	44 (5.1)	0.94 [0.68-1.30]	0.72	0.95 [0.69-1.32]	0.75
2ème dose : 1 à 7 jours	237 (2.8)	108 (12.6)	6.58 [5.05-8.58]	<0.0001	6.84 [5.25-8.93]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	389 (4.5)	33 (3.8)	1.15 [0.79-1.67]	0.47	1.19 [0.82-1.73]	0.37
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	37 (0.4)	8 (0.9)	2.68 [1.23-5.87]	0.01	2.78 [1.27-6.08]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	60 (0.7)	8 (0.9)	1.69 [0.80-3.57]	0.17	1.71 [0.80-3.65]	0.16
2ème dose : 1 à 7 jours	26 (0.3)	50 (5.8)	25.8 [15.7-42.4]	<0.0001	26.4 [16.1-43.3]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	18 (0.2)	1 (0.1)	0.80 [0.11-6.00]	0.82	0.85 [0.11-6.42]	0.87

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau S2. Association entre la myocardite et les vaccins à ARN messager chez les sujets sans antécédent d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

	Témoins N=8 280 (%)	Cas de myocardites N=828 (%)	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	P
Non exposé	6685 (80.7)	547 (66.1)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	290 (3.5)	39 (4.7)	1.69 [1.19-2.41]	0.01	1.72 [1.20-2.47]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	564 (6.8)	42 (5.1)	0.93 [0.67-1.30]	0.67	0.92 [0.65-1.29]	0.61
2ème dose : 1 à 7 jours	234 (2.8)	102 (12.3)	6.27 [4.79-8.20]	<0.0001	6.51 [4.96-8.55]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	373 (4.5)	32 (3.8)	1.16 [0.80-1.70]	0.43	1.17 [0.79-1.73]	0.43
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	35 (0.4)	8 (1.0)	2.82 [1.28-6.19]	0.01	2.92 [1.33-6.43]	0.01
1ère dose : 8 à 21 jours	57 (0.7)	9 (1.1)	1.98 [0.97-4.05]	0.06	2.03 [0.96-4.29]	0.06
2ème dose : 1 à 7 jours	26 (0.3)	48 (5.8)	24.9 [15.2-41.0]	<0.0001	25.3 [15.3-41.9]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	16 (0.2)	1 (0.1)	0.90 [0.12-6.85]	0.92	0.91 [0.12-6.94]	0.93

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation et les antécédents de myocardite dans les 5 ans

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Tableau S3. Association entre la péricardite et les vaccins à ARN messager chez les sujets sans antécédent de péricardite dans les 5 ans précédant la date index

	Témoins	Cas de péricardites	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P
	N=8 330 (%)	N=833 (%)				
Non exposé	6744 (80.9)	644 (77.3)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	287 (3.5)	29 (3.5)	1.05 [0.71-1.55]	0.81	1.07 [0.72-1.58]	0.73
1ère dose : 8 à 21 jours	535 (6.4)	46 (5.5)	0.90 [0.66-1.24]	0.53	0.90 [0.66-1.24]	0.53
2ème dose : 1 à 7 jours	212 (2.6)	41 (4.9)	2.08 [1.47-2.95]	<0.0001	2.14 [1.51-3.04]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	398 (4.8)	42 (5.0)	1.13 [0.81-1.59]	0.47	1.16 [0.83-1.62]	0.40
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	45 (0.5)	6 (0.7)	1.39 [0.59-3.27]	0.45	1.42 [0.60-3.34]	0.42
1ère dose : 8 à 21 jours	65 (0.8)	8 (1.0)	1.28 [0.61-2.66]	0.51	1.30 [0.62-2.74]	0.48
2ème dose : 1 à 7 jours	25 (0.3)	12 (1.4)	5.25 [2.60-10.6]	<0.0001	5.45 [2.70-11.0]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours (résultats à vérifier)						

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation, les antécédents d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%

Table S4. Association entre la péricardite et les vaccins à ARN messager chez les sujets sans antécédent d'infection au COVID-19 dans le mois précédant la date index

	Témoins	Cas de péricardites	Modèle univarié*†		Modèle multivarié*††	
			OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	P
	N=8 440 (%)	N=844 (%)				
Non exposé	6814 (80.7)	659 (78.1)	1.0	-	1.0	-
Pfizer-BioNTech						
1ère dose : 1 à 7 jours	296 (3.5)	24 (2.8)	0.83 [0.54-1.27]	0.39	0.93 [0.61-1.42]	0.73
1ère dose : 8 à 21 jours	548 (6.5)	45 (5.3)	0.85 [0.62-1.17]	0.31	0.87 [0.62-1.21]	0.40
2ème dose : 1 à 7 jours	212 (2.5)	42 (5.0)	2.10 [1.49-2.97]	<.0001	2.03 [1.41-2.92]	0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	404 (4.8)	41 (4.9)	1.07 [0.76-1.50]	0.70	1.17 [0.82-1.66]	0.38
Moderna						
1ère dose : 1 à 7 jours	44 (0.5)	6 (0.7)	1.40 [0.60-3.30]	0.44	1.50 [0.64-3.55]	0.35
1ère dose : 8 à 21 jours	59 (0.7)	8 (1.0)	1.38 [0.66-2.90]	0.40	1.57 [0.74-3.31]	0.24
2ème dose : 1 à 7 jours	23 (0.3)	13 (1.5)	6.14 [3.06-12.3]	<.0001	5.51 [2.63-11.5]	<0.0001
2ème dose : 8 à 21 jours	40 (0.5)	6 (0.7)	1.57 [0.66-3.73]	0.31	1.74 [0.72-4.16]	0.22

* Régression logistique conditionnelle - † Variables d'appariement : âge, sexe et département - †† Ajustement sur l'indice de défavorisation et les antécédents de péricardite dans les 5 ans

OR : Odds-Ratio, [IC 95%] : intervalle de confiance à 95%