



Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses

20 juillet 2022

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 (n° EP-0311). Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

Table des matières

Déclarations d'intérêt.....	2
Utilisation des données du SNDS.....	2
Introduction.....	4
Méthodes.....	4
Résultats.....	5
Conclusion.....	6
Références	7
Figures.....	8
Figure 1. Distribution des délais entre les doses de vaccins Covid-19 à ARNm	8
Figure 2. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses	9
Tableaux.....	10
Tableau 1. Caractéristiques des cas de myocardite et des témoins	10
Tableau 2. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses	11
Tableau 3. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses et par sexe.	12
Tableau 4. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses et par classe d'âge	13
Tableau 5. Estimation des excès de cas attribuables dans les 7 jours après administration pour 100 000 doses de vaccin et du nombre de doses nécessaires à la survenue d'un cas	14
Annexe	15
Design.....	15
Source de données	15
Définition des cas et des témoins	15
Évènements d'intérêt	16
Critères d'exposition	16
Variables d'ajustement.....	16
Analyses statistiques	16

Introduction

Les vaccins Covid-19 à ARN messenger ont été reconnus comme associés à un risque à court terme de myocardite, la fréquence de ces événements indésirables restant faible en population et le pronostic favorable [1,2].

L'association a été montrée comme plus importante après la deuxième dose par rapport à la première. L'effet de la troisième dose (premier rappel administré plus à distance) a été moins étudié. Il a été rapporté dans certaines études une plus faible incidence des myocardites après exposition à une troisième dose qu'après la deuxième [3,4], ou une augmentation du risque avec chaque dose successive [5]. Par ailleurs, il a été récemment suggéré que l'allongement du délai entre les deux premières doses réduirait le risque d'inflammations cardiaques [6]. Tout en considérant l'efficacité vaccinale, un délai optimal de 8 semaines entre les deux premières doses de vaccin à ARNm est ainsi recommandé par plusieurs pays pour limiter les effets indésirables [7].

Dans la perspective de programmes de rappels supplémentaires pour maintenir la protection, ceci pose la question du risque spécifique des doses de rappel et de l'influence du délai entre les doses successives. Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer les effets respectifs de la troisième dose (premier rappel) et du délai entre les doses sur le risque de myocardite.

Méthodes

La majeure partie des méthodes et sources de données a été décrite dans un rapport précédent et figure en annexe de ce rapport [2].

Dans le prolongement de notre étude précédente [2,8], nous avons mené une étude cas-témoins appariés 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).

L'ensemble des cas confirmés de myocardite chez des personnes âgées de 12 ans et plus admis dans les hôpitaux français entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022 a été analysé. Cette période d'étude nous a permis d'inclure des personnes de plus de 50 ans et des sujets exposés à la troisième dose de vaccin. Il faut noter que le vaccin mRNA-

1273 (Moderna) dont l'usage a été suspendu à partir du 15 octobre 2021, a de nouveau été disponible pour les primo vaccinations et les rappels à partir du 8 novembre 2021 - mais seulement pour la population de 30 ans et plus [9].

Chaque cas a été apparié à la date d'admission à l'hôpital (date index) sur l'âge, le sexe et la zone de résidence à 10 témoins sélectionnés aléatoirement dans la population générale. En utilisant des modèles de régression logistique conditionnelle, nous avons estimé les odds-ratios d'hospitalisation pour myocardite associés à la première, deuxième ou troisième dose de chaque vaccin dans les 7 jours précédents, séparément selon le sexe et l'âge. Les sujets non vaccinés ou vaccinés depuis plus de 21 jours à la date index étaient considérés comme non exposés.

Pour les deuxième et troisième doses, nous avons en outre catégorisé le délai depuis la dose précédente en 3 catégories basées sur les tertiles de la distribution de ce délai parmi les témoins.

Résultats

Nous avons inclus les 4 890 cas de myocardite âgés de 12 ans ou plus, admis dans les hôpitaux français entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022, ainsi que 48 900 témoins (Tableau 1). L'âge moyen est de 39 ans avec 72 % d'hommes. Les personnes de 50 ans et plus représentent 28 % des cas de myocardite.

Le risque de myocardite est augmenté au cours de la première semaine suivant l'administration de la première, de la deuxième et de la troisième dose des vaccins BNT162b (Pfizer-BioNTech) et mRNA-1273 (Moderna) (Tableau 2). Pour le vaccin BNT162b, les odds ratios sont de 1,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,3 à 2,2) pour la première dose, de 5,9 (IC à 95 %, 5,0 à 7,0) pour la deuxième dose, et de 3,1 (IC à 95 %, 2,3 à 4,3) pour la troisième dose. Pour le vaccin mRNA-1273, les odds ratios sont de 1,9 (IC à 95 %, 1,1 à 3,5) pour la première dose, de 19 (IC à 95 %, 14 à 25) pour la deuxième dose, et de 4,1 (IC à 95 %, 2,5 à 6,6) pour la troisième dose.

Pour les deuxième et troisième doses, nous avons ensuite évalué les risques selon le délai depuis la dose précédente classé en tertiles (<27, 27 à 39, et >39 jours pour la deuxième dose, et <170, 170 à 193, et >193 jours pour la troisième dose) (Figure 1). Pour

les deux vaccins, les deuxième et troisième doses sont associées à des risques augmentés quelle que soit la catégorie de délai depuis la dose précédente, et ces risques diminuent avec l'allongement des délais depuis la dose précédente (Figure 2). Pour les délais les plus courts (deuxième dose administrée moins de 27 jours après la première, et troisième administrée moins de 170 jours après la deuxième), les odds-ratio atteignent 11 (IC à 95%, 8,8 à 14) pour la deuxième dose et 3,9 (IC à 95%, 2,4 à 6,2) pour la troisième dose du vaccin BNT162b, et 49 (IC à 95%, 27 à 89) pour la deuxième dose et 6,4 (IC à 95%, 3,3 à 12) pour la troisième dose du vaccin mRNA-1273.

Cette diminution du risque associé aux deuxième et troisième doses pour les délais les plus longs depuis la dose précédente est observée quel que soit le sexe et la tranche d'âge (12-29 ans ou 30 ans ou plus) (Tableau 3 et Tableau 4).

L'excès de cas de myocardite associé à la troisième dose est estimé globalement à 0,25 cas pour 100 000 doses du vaccin BNT162b2 et 0,29 cas pour 100 000 doses du vaccin mRNA-1273 (Tableau 5). Ces taux correspondent à un cas de myocardite attribuable à la vaccination pour l'administration de 398 000 troisièmes doses de BNT162b2 et 340 000 troisièmes doses de mRNA-1273. Les excès de cas sont plus importants chez les sujets masculins et de moins de 30 ans, avec un maximum de 1,2 cas pour 100 000 troisièmes doses de BNT162b2, correspondant à un cas de myocardite pour 87 000 troisièmes doses de BNT162b2 (seul vaccin recommandé pour cette tranche d'âge).

Conclusion

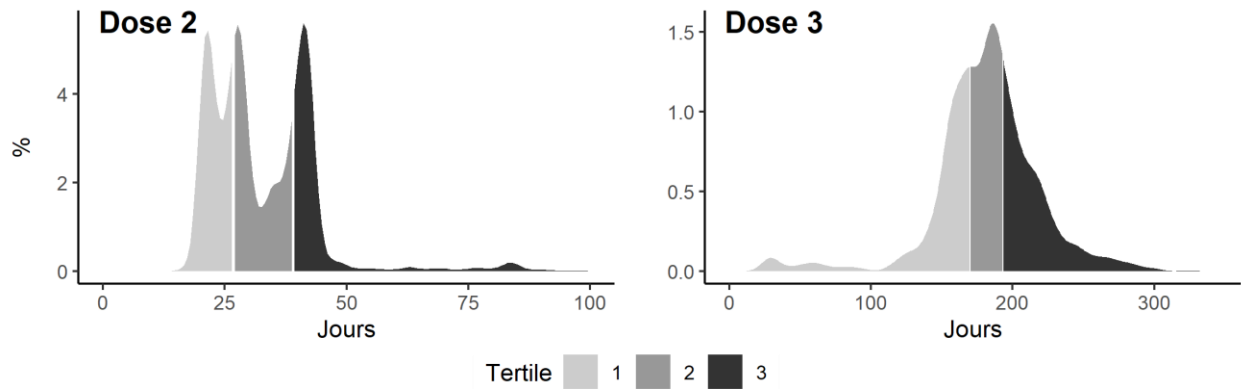
Cette étude montre que le risque de myocardite est augmenté pour la troisième dose (première dose de rappel), bien qu'à un niveau plus faible qu'après la deuxième dose. Néanmoins, les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des événements peu fréquents en regard du nombre de personnes exposées. De plus, le risque diminue avec l'allongement des délais entre chaque dose successive. Ces résultats permettent de mieux caractériser le risque de myocardite associé aux vaccins à ARNm contre le Covid-19 et peuvent éclairer les recommandations concernant l'administration des doses de rappel.

Références

1. EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>
2. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. 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 - Nouvelle étude basée sur les données actualisées au 31 octobre 2021 [Internet]. Saint-Denis: Groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare; 2022 avr [cité 23 mai 2022] p. 36. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19-12-50ans/>
3. Friedensohn L, Levin D, Fadlon-Derai M, Gershovitz L, Fink N, Glassberg E, et al. Myocarditis Following a Third BNT162b2 Vaccination Dose in Military Recruits in Israel. *JAMA*. 26 avr 2022;327(16):1611-2.
4. Hause AM. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12–17 Years — United States, December 9, 2021–February 20, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cité 9 mars 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7109e2.htm>
5. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 9 mars 2022]. p. 2021.12.23.21268276. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.23.21268276v1>
6. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 24 juin 2022;5(6):e2218505.
7. Moulia D. Myocarditis and COVID-19 Vaccine Intervals: International Data and Policies [Internet]. ACIP meeting; 2022 févr 4. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/11-COVID-Moulia-508.pdf>
8. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun*. 25 juin 2022;13(1):3633.
9. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax

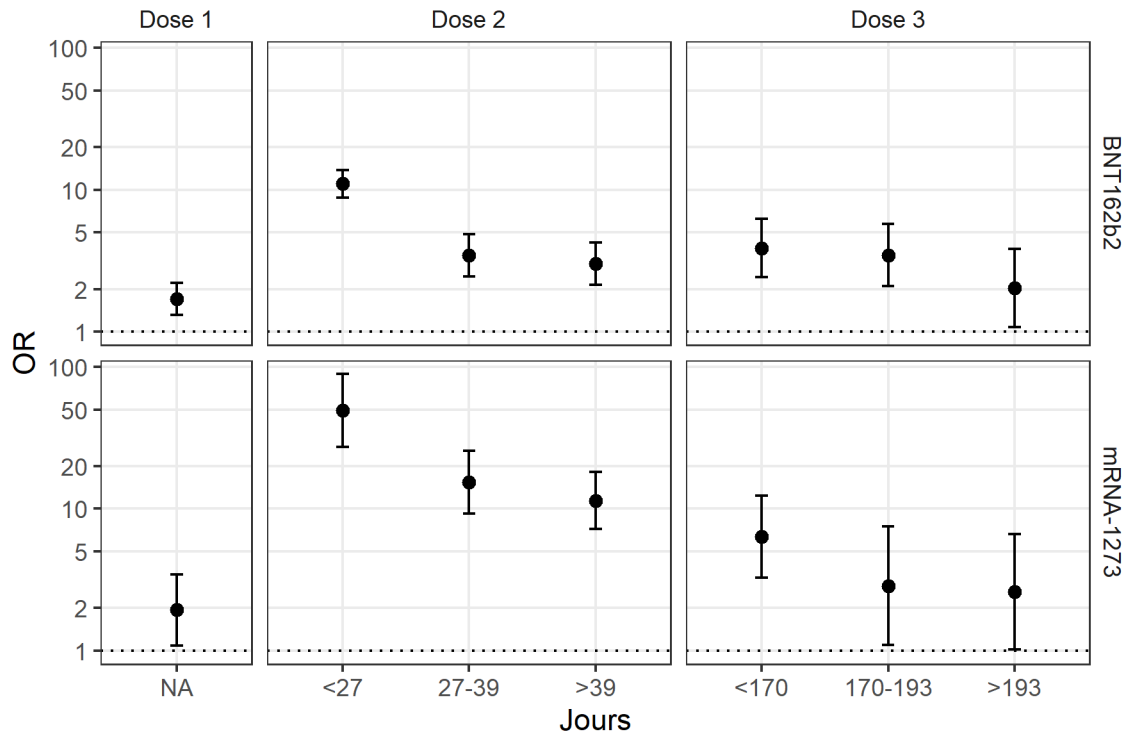
Figures

Figure 1. Distribution des délais entre les doses de vaccins Covid-19 à ARNm



Les délais entre les doses (en jours) sont répartis par tertile de délais depuis la dose précédente : 27 et 39 jours entre la première et la deuxième dose, et 170 et 193 jours entre la deuxième et la troisième dose. Pour chaque tertile respectif, les intervalles médians sont de 21, 28 et 42 jours (3, 4 et 6 semaines) entre la première et la deuxième dose, et de 156, 183 et 211 jours (environ 5, 6 et 7 mois) entre la deuxième et la troisième dose.

Figure 2. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses



Les vaccins à ARNm sont présentés par ligne et les doses par colonne. Les odds-ratio (OR) ajustés sont représentés sur une échelle logarithmique, la valeur 1 étant représentée par une ligne pointillée horizontale.

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des cas de myocardite et des témoins

	Cas (N=4890)	Témoins (N=48900)
Sexe		
Homme	3 514 (71.9)	35 140 (71.9)
Femme	1 376 (28.1)	13 760 (28.1)
Age		
Moyenne (ET)	38.8 (19.9)	38.8 (19.9)
Médiane (IIQ)	33.0 (22.0-53.0)	33.0 (22.0-53.0)
Distribution d'âge		
12-17	387 (7.9)	3 870 (7.9)
18-24	1 173 (24.0)	11 730 (24.0)
25-29	570 (11.7)	5 700 (11.7)
30-39	829 (17.0)	8 290 (17.0)
40-49	569 (11.6)	5 690 (11.6)
50-59	450 (9.2)	4 500 (9.2)
60-69	381 (7.8)	3 810 (7.8)
70+	531 (10.9)	5 310 (10.9)
Indice de défavorisation		
Plus défavorisé	2 894 (59.2)	28 605 (58.5)
Moins défavorisé	1 996 (40.8)	20 295 (41.5)
Antécédent de myocardite	383 (7.8)	18 (0.0)
Antécédent d'infection par SARS-CoV-2	345 (7.1)	498 (1.0)

L'âge est calculé à la date index (date d'hospitalisation du cas et de sélection de ses témoins appariés). L'indice de défavorisation initialement en 5 quantiles est regroupé en "moins défavorisé" réunissant les deux premiers quantiles et "plus défavorisé" réunissant les quantiles 3 à 5. Les antécédents de myocardite sont définis par au moins une hospitalisation dans les 5 ans. L'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 est défini par un test (RT-PCR ou antigénique) positif ou une hospitalisation pour Covid-19 dans les 30 jours précédant la date index.

Tableau 2. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses

Exposition	Dose	Délai	Cas	Témoins	ORa	(IC 95%)
Non exposé			4015	43933		Référence
BNT162b2	1		76	556	1.7	(1.3-2.2)
	2	Tous	261	616	5.9	(5.0-7.0)
		<27	165	219	11	(8.8-14)
		27-39	48	186	3.4	(2.4-4.9)
		>39	48	211	3.0	(2.2-4.2)
	3	Tous	59	252	3.1	(2.3-4.3)
		<170	26	88	3.9	(2.4-6.2)
		170-193	21	91	3.5	(2.1-5.7)
		>193	12	72	2.0	(1.1-3.8)
	mRNA-1273	1		14	91	1.9
2		Tous	126	90	19	(14-25)
		<27	51	14	49	(27-89)
		27-39	37	30	15	(9.3-26)
		>39	38	46	11	(7.2-18)
3		Tous	24	102	4.1	(2.5-6.6)
		<170	12	38	6.4	(3.3-12)
		170-193	5	34	2.9	(1.1-7.5)
		>193	7	30	2.6	(1.0-6.6)

Les délais entre les doses sont en jours. "Tous" désigne tous les sujets ayant reçu une dose correspondante de vaccin, quel que soit l'intervalle d'administration. Les sommes de nombres de sujets peuvent ne pas correspondre à la catégorie "Tous" lorsqu'une valeur de délai est manquante.

Tableau 3. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses et par sexe

Sexe	Exposition	Dose	Délai	Cas	Témoins	ORa	(IC 95%)
Femme	Non exposé			1178	12334		Référence
		BNT162b2	1		15	157	0.88
	2		Tous	41	165	3.2	(2.2-4.8)
			<27	21	58	5.0	(2.9-8.6)
			27-39	9	61	1.7	(0.74-3.7)
			>39	11	46	3.2	(1.6-6.4)
	3		Tous	17	91	2.6	(1.5-4.6)
			<170	4	21	3.0	(0.97-9.1)
			170-193	8	29	4.1	(1.7-9.9)
	mRNA-1273		>193	5	41	1.6	(0.60-4.2)
			1		6	20	3.6
		2		Tous	21	20	12
			<27	6	2	31	(5.7-170)
			27-39	8	7	13	(4.5-36)
		>39	7	11	7.7	(2.8-21)	
		3	Tous	5	40	2.1	(0.78-5.8)
			<170	1	13	1.5	(0.19-13)
			170-193	2	12	3.1	(0.66-15)
		>193	2	15	1.9	(0.40-9.0)	
	Homme	Non exposé			2837	31599	
BNT162b2			1		61	399	2.1
		2	Tous	220	451	6.9	(5.7-8.3)
			<27	144	161	13	(10-17)
			27-39	39	125	4.3	(3.0-6.4)
			>39	37	165	2.9	(2.0-4.3)
		3	Tous	42	161	3.6	(2.5-5.2)
			<170	22	67	4.2	(2.5-7.1)
			170-193	13	62	3.1	(1.7-5.9)
		mRNA-1273	>193	7	31	3.4	(1.4-7.8)
			1		8	71	1.4
2				Tous	105	70	22
			<27	45	12	55	(28-100)
			27-39	29	23	16	(9.0-29)
>39			31	35	14	(8.0-23)	
3			Tous	19	62	5.2	(3.0-9.1)
			<170	11	25	8.1	(3.9-17)
			170-193	3	22	2.7	(0.79-9.3)
>193			5	15	3.4	(1.0-11)	

Tableau 4. Associations entre l'exposition aux vaccins à ARNm dans les 7 jours précédents et la survenue de myocardite selon le délai entre les doses et par classe d'âge

Age	Exposition	Dose	Délai	Cas	Témoins	ORa	(IC 95%)	
12-29	Non exposé			1660	19146		Référence	
		BNT162b2	1		38	255	2.1	(1.5-3.1)
	2		Tous	196	290	11	(9.0-14)	
			<27	130	129	17	(13-23)	
			27-39	38	73	8.7	(5.7-13)	
			>39	28	88	5.0	(3.1-8.0)	
			Tous	31	90	4.9	(3.1-7.7)	
	3		<170	19	45	6.0	(3.3-11)	
			170-193	9	33	3.9	(1.8-8.5)	
			>193	3	12	3.3	(0.86-13)	
	mRNA-1273		1		4	37	1.7	(0.58-4.8)
		2	Tous	80	33	43	(27-69)	
			<27	33	8	82	(34-200)	
			27-39	21	12	25	(12-55)	
			>39	26	13	39	(17-86)	
		3	Tous	0	4			
			<170	0	3			
		170-193	0	1				
		30+	Non exposé			2355	24787	
BNT162b2				1		38	301	1.5
	2		Tous	65	326	2.3	(1.7-3.1)	
			<27	35	90	4.8	(3.1-7.3)	
			27-39	10	113	0.77	(0.36-1.6)	
			>39	20	123	1.9	(1.1-3.2)	
	3		Tous	28	162	2.4	(1.5-3.6)	
			<170	7	43	2.1	(0.90-4.7)	
			170-193	12	58	3.4	(1.8-6.6)	
	>193		9	60	1.9	(0.91-3.9)		
	mRNA-1273		1		10	54	2.1	(1.1-4.3)
2			Tous	46	57	9.9	(6.5-15)	
			<27	18	6	31	(13-73)	
			27-39	16	18	9.9	(4.9-20)	
			>39	12	33	4.8	(2.4-9.6)	
3			Tous	24	98	4.1	(2.5-6.7)	
			<170	12	35	6.5	(3.3-13)	
			170-193	5	33	3.0	(1.2-8.0)	
>193	7		30	2.6	(1.0-6.6)			

Tableau 5. Estimation des excès de cas attribuables dans les 7 jours après administration pour 100 000 doses de vaccin et du nombre de doses nécessaires à la survenue d'un cas

Groupe	Vaccin	Dose	Excès cas pour 100 000 doses	Doses nécessaires pour un cas de myocardite
Sexe				
Homme	mRNA-1273	1	-	-
		2	3.4 (2.8;4.2)	29 100 (23 900;35 400)
		3	0.50 (0.30;0.84)	199 700 (118 600;336 900)
	BNT162b2	1	0.17 (0.10;0.28)	593 900 (362 800;974 900)
		2	1.0 (0.90;1.2)	95 800 (82 400;111 500)
		3	0.42 (0.28;0.63)	237 100 (159 000;354 100)
Femme	mRNA-1273	1	0.15 (0.048;0.46)	671 600 (219 100;2 069 000)
		2	0.64 (0.40;1.0)	156 900 (99 200;248 900)
		3	-	-
	BNT162b2	1	-	-
		2	0.14 (0.091;0.22)	698 700 (447 200;1 097 000)
		3	0.12 (0.056;0.25)	843 800 (397 800;1 799 000)
Age				
12-29	mRNA-1273	1	-	-
		2	8.6 (6.9;11)	11 600 (9 300;14 400)
		3	-	-
	BNT162b2	1	0.19 (0.10;0.35)	532 400 (286 300;994 700)
		2	1.9 (1.6;2.2)	53 800 (46 500;62 300)
		3	1.2 (0.76;1.8)	86 700 (57 100;131 900)
30+	mRNA-1273	1	0.11 (0.035;0.38)	871 900 (263 900;2 891 000)
		2	0.82 (0.60;1.1)	121 600 (88 700;167 000)
		3	0.30 (0.18;0.49)	336 500 (204 600;554 400)
	BNT162b2	1	0.046 (0.017;0.12)	2 194 000 (833 800;5 804 000)
		2	0.13 (0.083;0.20)	771 300 (493 900;1 208 000)
		3	0.12 (0.062;0.22)	856 500 (458 500;1 604 000)
Total				
	mRNA-1273	1	0.12 (0.040;0.36)	831 600 (278 300;2 490 000)
		2	2.0 (1.7;2.4)	49 700 (41 500;59 500)
		3	0.29 (0.18;0.49)	339 800 (206 000;561 200)
	BNT162b2	1	0.080 (0.046;0.14)	1 246 000 (710 700;2 191 000)
		2	0.57 (0.50;0.66)	174 500 (151 200;201 700)
		3	0.25 (0.18;0.36)	397 900 (277 600;571 000)

Annexe

Design

Nous avons mené une étude de type cas-témoins appariés au sein de l'ensemble de la population âgée de 12 ans et plus 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) transmission accélérée des établissements (TAE) collecté et restitué par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). 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. Les témoins sont issus d'une sélection aléatoire sur l'ensemble des bénéficiaires du SNDS.

Définition des cas et des témoins

Les cas inclus dans l'étude sont tous les sujets hospitalisés en France avec un diagnostic de myocardite entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022. Le début de la période d'étude a été choisi pour coïncider avec l'ouverture de la vaccination. 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 (pour les cas de myocardite) durant la période d'étude et vivantes à la date index. L'appariement a été effectué sur l'âge, le sexe et le département de résidence du cas. Chaque témoin ne pouvait être apparié qu'à un seul cas.

Évènements d'intérêt

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) reportés en diagnostic principal ou relié. Les informations sur les hospitalisations disponibles au moment des analyses étaient complètes pour les mois de décembre 2020 à janvier 2022

Critères d'exposition

L'exposition a été définie par toute administration d'un vaccin à ARNm dans les 7 jours précédant la date index. Les expositions à la première dose, la deuxième ou la troisième dose (quelle que soit la spécialité de vaccin utilisée pour la précédente) 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 de résidence), 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 (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, une première catégorie regroupant les deux quintiles les plus favorisés de la population et une seconde les trois quintiles les plus défavorisés.

Analyses statistiques

Les associations entre chaque évènement d'intérêt (hospitalisation pour myocardite) et l'exposition (vaccination récente : 1 à 7 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.

Les analyses ont été effectuées selon le rang de la dose de vaccin (première, deuxième ou troisième dose) et, pour la deuxième et troisième dose, selon le délai entre la dose injectée et la dose précédente - en 3 catégories basées sur les tertiles de la distribution

de ce délai parmi les témoins, globalement parmi l'ensemble de la population étudiée et séparément par sexe et par classe d'âge (12 à 29 ans, 30 ans et + ans).

En utilisant l'odds-ratio comme une estimation du risque relatif et sous l'hypothèse d'une association causale, nous avons estimé les excès de cas attribuables à l'exposition dans les 7 jours au vaccin, pour 100 000 doses.