



Myocardites liées aux vaccins covid-19 à ARN messenger

RÉSUMÉ

● Un signal très faible de myocardites a été détecté après la vaccination de centaines de millions de personnes avec un vaccin covid-19 à ARN messenger.

● Cet effet indésirable est moins rare chez les hommes que chez les femmes, chez les jeunes que chez les personnes plus âgées, après la 2^e dose qu'après la première et avec l'*élasoméran* qu'avec le *tozinaméran*. Ces facteurs, ainsi qu'un antécédent de myocardite ou de péricardite, sont à prendre en compte dans la décision de vacciner et dans le choix du vaccin.

Rev Prescrire 2022 ; 42 (459) : 22-25

Mi-2021, l'analyse de cas rapportés en Europe et dans le monde a conduit le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) à conclure que les vaccins covid-19 à ARN messenger *tozinaméran* (Comirnaty[®]) et *élasoméran* (Spikevax[®]) exposent très rarement à des myocardites (1). Le plus souvent, ces myocardites étaient survenues dans les 14 jours après la deuxième injection chez des adolescents ou des hommes âgés de moins de 30 ans, et ont régressé en quelques jours. Des données étatsuniennes allaient dans le même sens.

Quelques mois plus tard, mi-novembre 2021, quels sont la fréquence, la gravité et les facteurs de risque de ces myocardites ? Dans quelle mesure le risque est-il différent selon le vaccin ?

Voici quelques points de repère extraits de notre veille documentaire (en bonne partie publiés dans l'espace "Dans l'actualité" de l'Application Prescrire le 5 novembre 2021)(a).

Une augmentation de l'incidence des myocardites décelée à l'échelle de populations de plusieurs millions de personnes. Une étude menée à partir d'un réseau de soins privé étatsunien comptant 40 hôpitaux a montré que l'incidence mensuelle moyenne des myocardites prises en charge dans ces hôpitaux a été environ 60 % plus grande après le début de la campagne de vaccination par *tozinaméran* ou *élasoméran* que durant les 24 mois précédents ($p < 0,001$) (2). L'étude des dossiers médicaux d'environ 2 millions de personnes, surtout des adultes, prises en charge par ce réseau et ayant reçu au moins une dose de l'un de ces vaccins, a recensé environ 10 myocardites par million de doses de vaccin administrées. Le risque de myocardite a paru plus

marqué chez les hommes, chez les plus jeunes, après la deuxième dose, et avec l'*élasoméran*.

En Israël, une étude centrée sur le *tozinaméran* à partir d'une base nationale de données de santé, comptant environ 5 millions de personnes vaccinées, a eu des résultats analogues, avec une incidence des myocardites nettement plus grande que durant les 3 années précédant la campagne vaccinale, la différence étant statistiquement significative, particulièrement après la deuxième dose (incidence environ 5 fois plus grande) (3). Le risque de myocardite a été plus marqué chez les hommes, après la deuxième dose et chez les plus jeunes (âgés de 16 ans à 24 ans).

En France et ailleurs, de l'ordre de quelques dizaines de notifications de myocardite par million de doses de vaccin à ARN messenger. Au 30 septembre 2021, l'Agence française du médicament (ANSM) a fait état de 377 cas de myocardites notifiés en France imputées au *tozinaméran*, soit globalement environ 5 cas par million de doses. La fréquence a été plus marquée chez les hommes que chez les femmes, après la deuxième dose qu'après la première dose, et chez les personnes jeunes que chez les personnes plus âgées, avec par exemple :

environ 40 cas notifiés par million de deuxièmes doses chez les hommes âgés de 18 à 24 ans, versus environ 2 cas par million de premières doses chez les femmes âgées de 30 ans ou plus (4).

Avec l'*élasoméran*, il a été notifié environ 11 cas de myocardites par million de doses. Cette fréquence globale recouvre des variations analogues, entre environ 140 cas notifiés par million de deuxièmes doses d'*élasoméran* chez les hommes âgés de 18 à 24 ans, et seulement environ 1 cas notifié par million de premières doses d'*élasoméran* chez les femmes âgées de 30 ans ou plus (4).

Au 20 octobre 2021, l'Agence britannique du médicament (MHRA) a recensé environ 8 notifications de myocardite par million de doses de *tozinaméran*, et environ 31 notifications de myocardite par million de doses d'*élasoméran*. Pour comparaison, l'Agence britannique a fait état d'en-

a- Les résultats de l'étude réalisée par le groupement Epi-Phare repris en encadré et ceux de l'étude Truong DT et coll. ne figuraient pas dans le texte "Un point sur les myocardites liées aux vaccins covid-19 à ARN messenger *tozinaméran* (Comirnaty[®]) et *élasoméran* (Spikevax[®]), début novembre 2021", car ils ont été publiés en ligne après la date de publication du texte dans l'Application Prescrire.

viron 3 notifications de myocardite par million de doses de *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* (Vaxzevria®, un vaccin à vecteur viral) (5).

Au 24 octobre 2021, l'Agence australienne du médicament (TGA) avait reçu globalement environ 17 notifications de myocardite par million de doses de *tozinaméran* chez des hommes et 7 par million de doses chez des femmes. Seulement 500 000 doses d'*élasoméran* avaient été administrées (6).

Aux États-Unis d'Amérique aussi, surtout chez les hommes jeunes après la deuxième dose. Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) étatsunien a présenté des données établies au 6 octobre 2021, à partir d'environ 2 500 notifications, en focalisant ses analyses sur les notifications de myocardite survenue dans la semaine suivant l'injection de vaccin (7).

Avec le *tozinaméran*, la fréquence la plus grande a été d'environ 69 notifications de myocardite par million de deuxièmes doses chez les garçons âgés de 16 ou 17 ans (et environ 37 chez les hommes de 18 à 24 ans), versus moins de 1 par million de premières doses chez les femmes, même jeunes (7).

Avec l'*élasoméran*, autorisé aux États-Unis d'Amérique seulement à partir de l'âge de 18 ans, le CDC a fait état d'environ 38 notifications par million de deuxièmes doses chez les hommes âgés de 18 à 24 ans, versus moins de 1 par million de premières doses chez les femmes, même jeunes (7).

Surtout dans les jours qui suivent la vaccination. Dans l'étude portant sur les dossiers médicaux d'environ 2 millions de personnes prises en charge par un réseau de soins privé étatsunien, la moitié des myocardites sont survenues dans les 3,5 jours suivant l'injection de vaccin (2).

Dans l'étude israélienne sur environ 5 millions de personnes vaccinées par le *tozinaméran*, la moitié des cas de myocardite sont survenus dans un délai d'environ 10 jours après la première dose et de 3 jours après la deuxième dose (3). Dans une autre étude israélienne, sur une base de données d'un réseau de soins ayant recensé 54 cas de myocardite liée au *tozinaméran*, la moitié des cas sont survenus dans un délai d'environ 9 jours après la première dose et de 5 à 6 jours après la deuxième (8).

Des symptômes peu spécifiques. En général, les symptômes de myocardite sont peu spécifiques, avec surtout : fatigue, douleurs à la poitrine, essoufflements, signes d'insuffisance cardiaque voire de choc cardiogénique, troubles du rythme, mort subite (9).

Dans l'étude israélienne de 54 cas de myocardite liée au *tozinaméran*, une douleur thoracique était présente chez 80 % des patients, une fièvre chez 9 %, une dyspnée chez 6 % (8). Un épanchement péricardique était associé chez 20 % des patients.

Parmi les 33 cas notifiés en France avant fin août 2021 chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans ayant reçu du *tozinaméran*, une douleur thoracique était présente chez environ 80 % des patients, une fièvre chez 20 %, et une diarrhée chez 10 % (10).

Souvent une hospitalisation de quelques jours, et une évolution vers la guérison

Selon l'étude israélienne ayant porté sur environ 5 millions de personnes vaccinées par le *tozinaméran*, dont environ 1 million de personnes âgées de 20 à 29 ans, un homme âgé de 22 ans est mort d'une myocardite aiguë liée au vaccin (3). Selon l'étude israélienne de 54 cas de myocardite liée au *tozinaméran*, 41 cas ont été considérés comme bénins, 12 de gravité intermédiaire, et 1 grave, du fait d'un choc cardiogénique (8). Un suivi médian de 83 jours a recensé un patient réhospitalisé, et un patient octogénaire coronarien mort à domicile (cause non établie). La durée médiane d'hospitalisation a été de 3 jours. 65 % des patients ont quitté l'hôpital sans traitement. Chez 71 % des patients, l'échocardiographie lors de l'admission a montré une fonction ventriculaire gauche normale. Sur 14 patients dont la fonction ventriculaire gauche paraissait initialement altérée, 10 n'avaient pas d'amélioration à leur sortie de l'hôpital ; les résultats d'une échocardiographie dans les 25 jours suivants sont connus pour 5 de ces 10 patients, et il n'y avait plus d'altération (8). En général, une myocardite aiguë sur deux guérit en 2 à 4 semaines (11).

Dans l'étude portant sur les dossiers médicaux d'environ 2 millions de personnes vaccinées prises en charge par un réseau de soins privé étatsunien, 19 des 20 patients atteints de myocardite après vaccination covid-19 ont été hospitalisés, pour une durée médiane de 2 jours. Il n'y a pas eu de réhospitalisation ni de mort. Un suivi d'une durée médiane de 23 jours a montré la disparition des troubles chez 13 patients et leur diminution chez 7 patients (2).

Fin août 2021, en France, parmi 238 patients atteints d'une myocardite imputée au *tozinaméran* et qualifiée de "grave", 201 avaient été hospitalisés, dont 20 avec mise en jeu du pronostic vital (sans précision) et 1 mort (10).

Dans une étude portant sur des données de centres médicaux pédiatriques nord-américains, au 4 juillet 2021, 26 des 139 jeunes hommes âgés de 12 à 20 ans atteints de myocardite après l'administration d'un vaccin covid-19 ont été admis en soins intensifs. Aucun n'est mort. Deux patients ont reçu un traitement en soutien de leur débit cardiaque. La durée d'hospitalisation moyenne a été de 2 jours (12).

Des myocardites très rares, à prendre en compte surtout chez les hommes jeunes.

Dans les résultats publics d'essais comparatifs étayant l'autorisation de mise sur le marché des vaccins covid-19 à ARN messenger, menés chez plusieurs dizaines de milliers de personnes, les myocardites ont été rares dans les groupes vaccinés et dans les groupes témoins, et les essais manquaient de puissance statistique pour mettre en évidence un tel signal (1,13,14). La vaccination de centaines de millions de personnes, et la surveillance et la notification par les soignants et les patients des événements indésirables aux systèmes de pharmacovigilance ont permis de détecter un signal très faible de myo-

Vaccins covid-19 à ARN messenger et myocardites ou péricardites : données françaises

Début novembre 2021, les résultats d'une vaste étude cas/témoins française portant sur le lien entre vaccins covid-19 à ARN messenger *tozinaméran* et *élasoméran* et survenue de myocardites ou de péricardites ont été rendus publics. Ils sont complémentaires à ceux précédemment rapportés (lire "Myocardites liées aux vaccins covid-19 à ARN messenger" p. 22-25) (1).

Cette étude a été réalisée par le groupement Epi-Phare, qui associe l'Agence française du médicament (ANSM) et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Celui-ci exploite les données du Système national des données de santé (SNDS), qui rassemble les données provenant de l'assurance maladie obligatoire et des établissements de santé (PMSI). L'étude a porté sur la période du 12 mai au 31 août 2021 et concernait les personnes âgées de 12 à 50 ans, les seules potentiellement concernées à cette période en France par l'administration d'un vaccin à ARN messenger (1).

Myocardites. 919 cas d'hospitalisation pour myocardite ont été recensés. Environ les deux tiers des patients étaient âgés de moins de 30 ans et près de 80 % étaient des hommes. Par rapport aux 9 190 témoins appariés selon notamment des critères d'âge et de sexe, les patients hospitalisés pour myocardite avaient plus fréquemment un antécédent d'hospitalisation pour myocardite dans les 5 années précédentes (5,8 % versus 0,1 %) et plus fréquemment un antécédent de maladie covid-19 dans le mois précédent (3,9 % versus 0,7 %) (différences statistiquement significatives).

Parmi les 919 patients hospitalisés pour myocardite, 302 avaient reçu un vaccin covid-19 à ARN messenger dans les 21 jours précédents.

Comme selon d'autres études, le risque d'hospitalisation pour myocardite a été plus grand chez les hommes que chez les femmes, chez les personnes âgées de 12 à 29 ans que chez celles âgées de 30 à 50 ans, après la deuxième dose de vaccin qu'après la première, et avec l'*élasoméran* qu'avec le *tozinaméran*.

L'excès estimé de cas d'hospitalisation pour myocardite attribuable au vaccin chez les hommes de 12 à 29 ans a varié d'environ 3 cas par million de premières doses de

tozinaméran à 131 cas par million de deuxième doses d'*élasoméran*.

Chez les femmes âgées de 12 à 29 ans, l'excès de cas attribuable au vaccin a été constaté à la deuxième injection et estimé à environ 4 par million de deuxième doses, dans la semaine suivant l'injection de *tozinaméran*, et à environ 37 par million de doses avec l'*élasoméran*.

La durée moyenne de ces hospitalisations n'a pas semblé différente de celle observée en cas de myocardite hors contexte de vaccination covid-19 (environ 4 jours). Aucune mort n'a été recensée parmi les 302 patients vaccinés dans les 3 semaines précédentes, et une seule parmi les 617 patients sans antécédent récent de vaccination.

Péricardites. Les auteurs ont appliqué aux péricardites la méthode utilisée pour les myocardites. 917 cas d'hospitalisation pour péricardite ont été recensés. La moitié des patients avaient moins de 34 ans et 38 % étaient des femmes. 208 patients avaient reçu une dose de vaccin covid-19 à ARN messenger dans les 3 semaines précédentes.

La durée moyenne d'hospitalisation pour péricardite a été d'environ 2,6 jours, qu'elle soit ou non en lien avec la vaccination covid-19. Aucune mort n'a été recensée parmi les 208 patients vaccinés dans les 3 semaines précédentes, et une seule parmi les 709 autres patients.

Les facteurs associés au risque d'hospitalisation pour péricardite ont été quasi les mêmes que ceux identifiés pour les myocardites, avec un risque plus grand avec le vaccin *élasoméran* qu'avec le *tozinaméran*. Par million de deuxième doses, il y a eu environ 18 péricardites avec l'*élasoméran* versus 4 avec le *tozinaméran*. Dans le groupe des 12-29 ans, le risque de péricardite a été augmenté chez les femmes, mais moins que chez les hommes. Dans celui des 30-50 ans, une augmentation de risque a été mise en évidence uniquement chez les femmes.

©Prescrire

1- Le Vu S et coll. "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. Étude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)" 8 novembre 2021. Site www.epi-phare.fr consulté le 16 novembre 2021 : 27 pages.

cardites, après vaccination par vaccin covid-19 à ARN messenger. Des études de bases de données de santé ont ensuite confirmé et quantifié ce signal.

Cet effet indésirable est moins rare chez les hommes que chez les femmes, chez les jeunes que chez les personnes plus âgées, après la deuxième dose qu'après la première dose, et avec l'*élasoméran* (dosé à 100 microgrammes d'ARN messenger) qu'avec le *tozinaméran* (dosé à 30 microgrammes d'ARN messenger) (14). Mi-novembre 2021, vu sa rareté, il est difficile de préciser davantage les facteurs de risque. On ne sait pas encore si la fréquence est plus grande, ou non, après une troisième dose injectée plusieurs mois après les 2 premières. On ne sait pas si le risque est différent, ou non, avec la

demi-dose d'*élasoméran* (soit 50 microgrammes d'ARN messenger) autorisée dans l'Union européenne fin octobre 2021 (15). On ne sait pas dans quelle mesure ces myocardites exposent, ou non, à des séquelles à long terme.

Les symptômes justifiant d'évoquer, entre autres, une myocardite dans les jours suivant une injection de vaccin covid-19 à ARN messenger sont principalement : fatigue, douleurs à la poitrine, essoufflements, signes d'insuffisance cardiaque voire de choc cardiogénique, troubles du rythme.

Cet effet indésirable est gênant, voire éprouvant, et parfois grave, mais il paraît extrêmement rare qu'une personne vaccinée meure de myocardite liée au vaccin ; alors que mi-novembre 2021, les

vaccins covid-19 à ARN messager restent une option d'efficacité avérée pour réduire le risque de covid-19, en particulier les formes graves, sous réserve de l'émergence locale ou régionale de variants qui résisteraient à ces vaccins. Dans le contexte épidémique de 2020-2021, la mortalité liée aux myocardites vaccinales paraît plus faible que celle liée au covid-19, même chez les hommes jeunes (1).

En pratique À prendre en compte surtout chez les hommes jeunes. Quand il s'agit de vacciner une personne jeune, en particulier un homme, la préférence est à donner plutôt au *tozinaméran* qu'à l'*élasoméran*. Début novembre 2021, la Haute autorité de santé (HAS) française a ainsi recommandé « pour la population âgée de moins de 30 ans et dès lors qu'il est disponible, le recours au vaccin [tozinaméran] qu'il s'agisse de primovaccination ou du rappel » (lire aussi "Vaccins covid-19 à ARN messager et myocardites ou péricardites : données françaises" p. 24) (16). Un antécédent de myocardite ou de péricardite est aussi à prendre en compte pour le choix du vaccin.

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Effets indésirables connus mi-2021 des vaccins covid-19 à ARN messager" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (455) : 674-675.
- 2- Diaz GA et coll. "Myocarditis and pericarditis after vaccination for covid-19" *JAMA* 2021 ; **326** (12) : 1210-1212.
- 3- Mevorach D et coll. "Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel" *N Engl J Med* 2021 ; en ligne : 10 pages + Supplementary Appendix : 15 pages.
- 4- ANSM "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Focus mensuel n° 1 situations spécifiques jusqu'au 30 septembre 2021" : 11 pages.
- 5- MHRA "Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting updated 28 Octobre 2021" : 14 pages.
- 6- TGA "Covid-19 vaccine weekly safety report" 28 octobre 2021 : 7 pages.
- 7- Su JR "Myopericarditis following Covid-19 vaccination : updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (Vaers)" 21 octobre 2021. Site www.cdc.gov consulté le 26 octobre 2021 : 23 pages.
- 8- Witberg G et coll. "Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization" *N Engl J Med* 2021 ; en ligne : 8 pages + Supplementary appendix : 15 pages.
- 9- Cooper LT et coll. "Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in adults" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 13 octobre 2021 : 40 pages.
- 10- CRPV de Bordeaux et coll. "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n° 18 : période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021" : 76 pages.
- 11- EMA "Updated Signal assessment report on Myocarditis, pericarditis with Tozinameran (Covid-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) – Comirnaty)" 2 septembre 2021 : 86 pages.
- 12- Truong DT et coll. "Clinically suspected myocarditis temporally related to covid-19 vaccination in adolescents and young adults" *Circulation* 2021 ; en ligne : 29 pages.
- 13- EMA "Signal assessment report on myocarditis and pericarditis with Spikevax (previously Covid-19 Vaccine Moderna)" 2 septembre 2021 : 121 pages.
- 14- Prescrire Rédaction "Tozinaméran (Comirnaty®), vaccin covid-19 ARNm-1273 (covid-19 vaccine Moderna®) et pandémie de covid-19. Forte réduction du risque de maladie covid-19, sans signal préoccupant d'effet indésirable" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (450) : 245-247.
- 15- EMA "Spikevax. Procedural steps taken and scientific information after the autorisation" 29 octobre 2021 : 18 pages.
- 16- HAS "Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax dans la stratégie vaccinale. Communiqué de presse" 8 novembre 2021 : 5 pages.