



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

Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribués à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l'infection par le SARS-CoV-2, ou à d'autres étiologies

Laura Semenzato¹, Stéphane Le Vu¹, Jérémie Botton^{1,2}, Marion Bertrand¹, Marie-Joelle Jabagi¹, Jérôme Drouin¹, François Cuenot¹, Florian Zores^{3,4}, Rosemary Dray-Spira¹, Alain Weill¹, and Mahmoud Zureik^{1,5}

26 Août 2024

¹EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM <https://www.epi-phare.fr/>

² Université Paris-Saclay, Faculté de pharmacie, Orsay, 91400, France

³ Cardiologie, Groupe Médical Spécialisé, Strasbourg, France

⁴ Centre Ellipse, Strasbourg, France

⁵ Université Paris-Saclay, UVSQ, Université Paris-Sud, Inserm, Echappement aux anti-infectieux et pharmaco-épidémiologie, CESP, 78180, Montigny le Bretonneux, France

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), et des experts 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>

Autorisation réglementaire et aspect éthique

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé"(1), des articles de loi Art. R.1461-13(2) et R.1461-14(3) du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (4).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées.

Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2022-10-452.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure,

publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds/>

Citation du rapport

Semenzato, L., Le Vu, S., Botton, J., Bertrand, M., Jabagi, M.-J., Drouin, J., Cuenot, F., Zores, F., Dray-Spira, R., Weill, A., & Zureik, M. Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribués à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l'infection par le SARS-CoV-2, ou à d'autres étiologies. GIS EPI-PHARE ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, Août 2024, 48 pages.

Table des matières

Autorisation réglementaire et aspect éthique	2
Résumé.....	6
Contexte	6
Objectif.....	6
Méthodes	6
Résultats.....	6
Conclusion	7
Introduction.....	8
Méthodes	9
Source de données	9
Population d'étude.....	9
Critères de jugement.....	10
Caractéristiques sociodémographiques et comorbidités à l'inclusion.....	11
Analyses statistiques	11
Résultats	12
Description des cas de myocardite post-vaccinale	12
Différences en terme de caractéristiques des patients selon le type de myocardite.....	13
Critères de jugement cliniques selon le type de myocardite.....	13
Actes diagnostic et médicaments dispensés selon le type de myocardite	15
DISCUSSION	15
Conclusion	18
Bibliographie	19
Figure 1 : Comparaison* de la prise en charge sur 18 mois des cas de myocardites post-vaccinales (en rouge) et post-COVID-19 (en bleu) par rapport aux myocardites conventionnelles.	25
Table1 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardites post-vaccinales, dans leur ensemble et par dose de vaccin.....	26
Table2 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardites en période pandémique (27 décembre 2020 au 30 juin 2022) selon le type de myocardite : post-vaccinale, post-COVID-19 ou conventionnelle.....	29
Table3 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois.....	32
Table4 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite (post-vaccinale ou conventionnelle) à 18 mois, en distinguant chez les myocardites post-vaccinale le type de vaccin ARNm reçu dans les 7 jours précédant.	33
Figure S1 : Flow Chart.....	34

Table S1 : Association entre les critères de jugement clinique et les myocardites post-vaccinales selon la dose reçue, à 18 mois.	35
Table S2 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois chez les individus sans antécédent de myocardite.	36
Table S3 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois en sortie d'hospitalisation.	37
Table S4 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en définissant les cas de myocardites post-vaccinales comme ayant reçu une vaccination ARNm contre la COVID-19 dans les 30 jours précédents.	38
Table S5 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardite en périodes pandémique et pré-pandémique.	39
Table S6 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en prenant les myocardites historiques (2018) comme groupe de référence.	42
Table S7 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardite post-COVID-19 en distinguant les individus préalablement vaccinés contre la COVID-19 des non vaccinés.	43
Table S8 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en distinguant cas de myocardites post-COVID-19 préalablement vaccinés contre la COVID-19 des non vaccinés.	46
Table S9 : Description longitudinale des actes diagnostics et des traitements dispensés au cours du suivi par type de myocardite.	47

Résumé

Contexte

Les patients atteints de myocardite suite à la vaccination ARNm contre la COVID-19 ont un pronostic généralement favorable en sortie d'hospitalisation, mais leur pronostic et leur prise en charge à plus long terme restent inconnus.

Objectif

Étudier les complications cardiovasculaires à 18 mois de la myocardite suite à la vaccination ARNm contre la COVID-19 et des autres types de myocardite, ainsi que la prise en charge des patients (actes diagnostique et médicaments dispensés).

Méthodes

Nous avons identifié toutes les personnes âgées de 12 à 49 ans hospitalisées en France pour une myocardite entre le 27/12/2020 et le 30/06/2022. Ces cas ont été différenciés en myocardite post-vaccinale (lors d'une vaccination ARNm contre la COVID-19 dans les 7 jours précédant), en myocardite post-COVID-19 (lors d'une infection par le SARS-CoV-2 dans les 30 jours précédant), et en myocardite conventionnelle dans les autres cas. Au cours des 18 mois suivant l'admission à l'hôpital, nous avons décrit la survenue de critères de jugement cliniques, i.e. la réadmission à l'hôpital pour myo-péricardite, l'hospitalisation pour un autre événement cardiovasculaire, le décès toute cause, et un critère composite de ces événements, en utilisant des modèles de Cox pondérés et en standardisant les résultats par rapport aux cas de myocardite conventionnelle. Nous avons également étudié de manière longitudinale la prise en charge médicale des patients en sortie d'hospitalisation à l'aide de modèles à équations d'estimation généralisées.

Résultats

Au total, 4 635 individus ont été hospitalisés pour une myocardite : 558 pour une myocardite post-vaccinale, 298 pour une myocardite post-COVID-19 et 3 779 pour une myocardite conventionnelle. Les patients atteints de myocardite post-vaccinale étaient plus jeunes que ceux atteints de myocardite post-COVID-19 ou de myocardite conventionnelle (âge moyen [écart-type] : 25,9[8,6], 31,0[10,9] et 28,3[9,4], respectivement) et étaient plus souvent des hommes (84%, 67% et 79%, respectivement). Les patients atteints de myocardite post-vaccinale présentaient une incidence standardisée sur le critère de jugement composite plus faible que ceux atteints de myocardite conventionnelle (32/558 contre 497/3 779 événements, respectivement, rapport des risques pondéré [wHR], 0,55 [IC 95% 0,36-

0,86]), tandis que les cas de myocardite post-COVID-19 présentaient un risque pondéré similaire à ceux atteints de myocardite conventionnelle (36/298 événements, wHR 1,04 [IC 95% 0,70-1,52]). La fréquence standardisée de dispensation des actes diagnostics et des médicaments chez les patients atteints de myocardite post-vaccinale ou de myocardite post-COVID-19 suivait une tendance similaire à celle des patients atteints de myocardite conventionnelle dans les 18 mois suivant la sortie de l'hôpital.

Conclusion

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

Introduction

A partir d'avril 2021, suite au lancement de la première campagne de vaccination contre la COVID-19 en France, des cas de myocardite ont été signalés après l'administration des vaccins COVID-19 à ARN messager (ARNm) BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer-BioNTech) et mRNA-1273 (Spikevax®, Moderna) (5). Plusieurs études (6–9) ont rapidement mis en évidence une association entre ces vaccins et un risque accru de myocardite à court terme, particulièrement chez les hommes jeunes, suite à l'administration de la deuxième dose du vaccin ARNm-1273 (Spikevax®, Moderna). Dans une précédente étude cas-témoins chez des individus âgés de 12 à 50 ans, nous avons mis en évidence durant la première semaine suivant la vaccination un risque trente fois plus élevé de myocardite pour la deuxième dose du vaccin ARNm-1273 (Spikevax®, Moderna) et un risque huit fois plus élevé pour la deuxième dose du vaccin BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer-BioNTech) (10). Nous observons également dans cette étude une forte association entre le risque de myocardite et la survenue d'une infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent(10), en accord avec la littérature, qui retrouvait plus généralement une association entre l'infection par le SARS-CoV-2 et un large éventail de complications cardiovasculaires, y compris la myocardite (11,12). Ces éléments ont conduit, en juillet 2021, l'Agence européenne des médicaments (EMA) à recommander l'ajout de la myocardite à la liste des effets indésirables des deux vaccins et, en novembre 2021, la Haute Autorité de Santé à recommander, pour la population âgée de moins de 30 ans, de privilégier le recours au vaccin Comirnaty®, qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel.

Bien que la vaccination ait entraîné une diminution significative des hospitalisations et de la mortalité dues à la COVID-19(13–17), il s'avère nécessaire d'évaluer les conséquences de la myocardite post-vaccinale, en particulier chez les jeunes, qui sont moins susceptibles de souffrir de formes graves après une infection par le SARS-CoV-2. Plusieurs études ont montré que le pronostic en sortie d'hospitalisation après une myocardite post-vaccinale était généralement favorable(18–28), avec des séjours de courte durée et de très rares cas de décès. Une seule étude comparative(29), basée sur les populations de quatre pays nordiques, bénéficiait d'un effectif de plus de 7000 patients hospitalisés pour myocardite dont 530 pour myocardite post-vaccinale et un suivi post-hospitalisation, limité à 3 mois. La myocardite post-vaccinale était associée à un risque plus faible d'insuffisance cardiaque dans les 90 jours suivant l'admission à l'hôpital comparativement aux cas de myocardites non liés à la vaccination contre la COVID-19 ou à l'infection par le SARS-CoV-2, i.e. les cas de myocardite conventionnelle (29). Cependant, la plupart de ces études présentaient un suivi post-hospitalisation court ou inexistant, étaient non comparatives et ne traitaient pas de l'évolution de la prise en charge de la myocardite dans le temps ou de ses complications à long terme, qui restent encore largement méconnues.

Cette étude porte sur le risque de complications cardiovasculaires à 18 mois des cas de myocardites post-vaccinales et des autres types de myocardites (i.e. myocardites post-COVID-19 et myocardites d'autres étiologies), et sur la prise en charge des patients en sortie d'hospitalisation, à partir de la fréquence de réalisation des actes diagnostic et de délivrance de médicaments.

Méthodes

Source de données

Cette étude intègre des données individuelles provenant de quatre sources de données principales : le Système National des Données de Santé (SNDS), qui couvre l'ensemble de la population française (67 millions de résidents), le Système d'Information Vaccin COVID (VAC-SI), le Système d'Information de DEPistage (SI-DEP), les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Chaque personne est identifiée de manière anonyme par un numéro unique. Depuis 2006, le SNDS enregistre toutes les données de remboursement des soins ambulatoires (y compris les médicaments, l'imagerie et les examens de laboratoire) et des soins hospitaliers (y compris les diagnostics et les actes médicaux effectués) provenant du chaînage avec le PMSI, ainsi que les dépenses de santé entièrement remboursées pour les patients atteints d'une maladie de longue durée, comme le cancer et le diabète. Le SNDS a été largement utilisé pour mener des études pharmaco-épidémiologiques en vie réelle, notamment durant la pandémie de COVID-19 et en périodes de vaccination massive (10,13,14,30–33).

Population d'étude

Nous avons inclus l'ensemble des personnes âgées de 12 à 49 ans hospitalisées avec un motif diagnostic principal ou relié de myocardite (défini par les codes I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41.1, I41.8 ou I51.4 de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision [CIM-10]) entre le 27 décembre 2020 (début de la campagne de vaccination), et le 30 juin 2022 (peu de vaccinations au-delà de cette date pour les moins de 50 ans). Dans le PMSI, le codage diagnostique est classiquement basé sur la symptomatologie du patient, ainsi que sur les résultats d'examens d'imagerie médicale cardiaque comme l'électrocardiographie, l'échocardiographie et l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (34), cette dernière offrant notamment une évaluation non invasive des pathologies cardiaques, dont la myocardite (bien que la biopsie endomyocardique reste le gold standard pour un diagnostic certain de myocardite) (35,36). Nous avons limité l'âge de notre population aux patients âgés d'au moins 12 ans et de moins de 50 ans, la myocardite post-vaccinale ayant rarement été observée après 50 ans(37).

Les patients ayant été hospitalisés dans les 7 jours suivant une dose d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 ont été catégorisés en myocardite post-vaccinale. Les patients ayant été hospitalisés pour une myocardite dans les 30 jours suivant une infection par SARS-CoV-2 (définie par un test positif par réaction de polymérase en chaîne (PCR) ou par une hospitalisation avec un diagnostic principal ou relié de COVID-19) et qui n'avaient pas reçu de vaccination ARNm contre la COVID-19 dans les sept jours précédents ont été catégorisés comme ayant une myocardite post-COVID-19. Sept cas de myocardite, pour lesquels il existait à la fois un antécédent de vaccination ARNm contre la COVID-19 dans les sept jours précédents ainsi que d'infection par SARS-COV-2 dans les 30 jours précédents, ont été exclus, pouvant être classés dans l'un ou l'autre groupe. Les autres cas de myocardite ont été catégorisés en myocardites conventionnelles.

Critères de jugement

Nos critères de jugement cliniques étaient la réadmission à l'hôpital pour myo-péricardite avec au moins une nuit d'hospitalisation, l'hospitalisation pour un autre motif cardiovasculaire (diagnostic défini par les codes CIM-10 du chapitre des maladies cardiovasculaires (commençant par « I »), à l'exclusion du diagnostic de myo-péricardite), l'hospitalisation toute cause, avec au moins une nuit d'hospitalisation, et le décès toute cause. Deux critères composites ont également été définis : le premier, par la survenue d'une réhospitalisation pour myo-péricardite, d'une hospitalisation pour un autre motif cardiovasculaire ou du décès toute cause, le second, par l'ajout supplémentaire de l'hospitalisation toute cause au premier critère composite. Les critères de jugement clinique ont été mesurés à partir de la date d'entrée d'hospitalisation (date index) sur une période de 18 mois. Les individus étaient censurés lors de la survenue de l'événement d'intérêt (à la survenue du premier événement d'intérêt pour les critères composite), du décès toute cause, ou de la fin de l'étude, au 31 décembre 2023.

Nous avons étudié la prise en charge médicale des patients à 3 mois, entre 3 et 6 mois, 6 à 12 mois et 12 à 18 mois. Le suivi était de 18 mois à partir de la date de sortie d'hospitalisation du séjour initial pour myocardite et était exhaustif pour plus de 99% de la population. Pour 3 (1,0%) cas de myocardite post-COVID-19 et 31 (0,82%) cas de myocardite conventionnelle, dont la date d'hospitalisation était en fin de période d'inclusion, le suivi disponible était raccourci de quelques semaines. Tous les cas de myocardite post-vaccinale bénéficiaient d'un suivi de 18 mois en sortie d'hospitalisation. Nous avons ainsi recherché le remboursement d'examen du cœur (imagerie cardiaque par résonance magnétique [IRM], électrocardiographie [ECG], moniteur Holter, échographie cardiaque, coronarographie, tomodensitométrie cardiaque [CT] et biopsie cardiaque), de tests de diagnostic (dosage de la troponine) et de test de récupération (épreuve d'effort) au cours du suivi. Nous avons également

recherché le remboursement de certains médicaments non spécifiques utilisés dans le traitement de la myocardite, tels que les bêtabloquants, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, la colchicine et les immunosuppresseurs/immunoglobulines, ces derniers étant prescrits de manière controversée chez certains types de myocardite(38–40).

Caractéristiques sociodémographiques et comorbidités à l'inclusion

Les variables sociodémographiques étudiées incluaient l'âge, le sexe et la région de résidence. L'âge était divisé en sous-groupes : 12-17 ans, 18-24 ans, 25-29 ans, 30-39 ans et 40-49 ans. L'indice de défavorisation sociale, largement utilisé dans les études pharmaco-épidémiologiques, permettait d'approcher le statut socio-économique de notre population d'étude(41).

Nous avons identifié les antécédents de maladies cardiométaboliques dans les cinq années précédant l'hospitalisation pour myocardite, i.e. les antécédents de myocardite, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, de maladies des valves cardiaques, de troubles du rythme et de la conduction cardiaque, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, de maladies coronariennes, de dyslipidémie, de diabète et d'hypertension artérielle traitée. Il est à noter qu'en cas d'hospitalisation avec un diagnostic principal, relié ou associé de myocardite dans les 90 jours précédant la date index, ce séjour n'était pas considéré comme un antécédent de myocardite, mais comme faisant partie du même épisode. Nous avons également identifié les antécédents de maladie respiratoire, de cancer, de prise d'antidépresseur, d'hypnotique ou d'anxiolytique, de dialyse rénale chronique, de transplantation rénale, de tabagisme, de troubles liés à la consommation d'alcool ou d'opioïdes, et de sarcoïdose au cours des cinq années précédentes, ainsi que la prise d'un traitement anti-infectieux au cours des 30 jours précédents(42,43).

Analyses statistiques

Nous avons décrit, globalement et selon la dose de vaccin impliquée (1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} dose), les caractéristiques à l'inclusion, les critères de jugement cliniques ainsi que la prise en charge (via les actes diagnostic et la délivrance de médicaments) au cours du suivi des patients présentant une myocardite post-vaccinale.

Nous avons réalisé des modèles de Cox afin de comparer, au cours des 18 mois de suivi, l'incidence des critères de jugement clinique (i.e. la ré-hospitalisation pour myo-péricardite, l'hospitalisation pour un autre événement cardiovasculaire, l'hospitalisation toute cause, le décès toute cause, ainsi que des deux critères composites) entre les cas de myocardite post-vaccinale, de myocardite post-COVID-19 et de myocardite conventionnelle. Ces modèles ont été pondérés à l'aide du score de propension, comme décrit ci-dessous, afin de standardiser les incidences par rapport aux cas de myocardites

conventionnelles (groupe cible) sur la base des caractéristiques sociodémographiques et des comorbidités présentées dans le tableau 2. La probabilité individuelle de développer l'un des trois types de myocardite a été estimée à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariable multinomial(44) et utilisée pour calculer les pondérations. Cette pondération était fixée à 1 pour les patients du groupe cible et calculée, pour les autres groupes, comme un rapport entre la propension d'appartenir au groupe cible et celle d'appartenir au groupe effectif (45). Nous avons fourni des intervalles de confiance à partir de 1000 échantillons obtenus par bootstrap (46). Nous n'avons pas rapporté les associations lorsque le nombre d'événements était inférieur à cinq en raison de l'instabilité des estimations.

Nous avons comparé les actes diagnostic et les médicaments dispensés en sortie d'hospitalisation entre les groupes de myocardite au cours des 18 mois de suivi en utilisant des modèles à équations d'estimation généralisées (GEE). Ces modèles permettent de tenir compte des observations multiples par patient, en utilisant une matrice de covariance échangeable, qui suppose la même corrélation entre les quatre périodes (< 3 mois ; 3-6 mois ; 6-12 mois ; 12-18 mois). La même méthode de pondération a été utilisée.

Nous avons effectué des analyses de sensibilité afin de comparer l'incidence standardisée des critères de jugement cliniques entre les groupes de myocardite. La première portait sur les patients sans antécédent de myocardite au cours des cinq années précédentes. La deuxième restreignait l'analyse aux patients vivants, avec un suivi commençant à la date de sortie de l'hôpital. La troisième définissait de façon moins restrictive les cas de myocardite post-vaccinale, en incluant les patients ayant reçu une dose de vaccin ARNm dans les 30 jours précédents. La quatrième prenait les cas de myocardites historiques pré-pandémiques (identifiés en 2018) comme groupe cible, au lieu des cas de myocardite conventionnelle.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide, version 8.3 (SAS Institute, Inc).

Résultats

Au total, 4 635 individus ont été hospitalisés pour myocardite au cours de la période pandémique, du 27 décembre 2020 au 30 juin 2022 : 558 (12%) présentaient une myocardite post-vaccinale, 298 (6%) une myocardite post-COVID-19 et 3 779 (82%) une myocardite conventionnelle (Figure S1).

Description des cas de myocardite post-vaccinale

La majorité des cas de myocardite post-vaccinale étaient survenus après une 2^{ème} dose de vaccin (n=376, soit 67%) (Tableau 1). Au cours de l'hospitalisation pour myocardite, un patient avait reçu une assistance circulatoire avec oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ; aucun patient n'avait bénéficié de transplantation cardiaque et aucun décès n'était survenu. Une comparaison des cas sur les critères de jugement cliniques au cours du suivi selon la dose de vaccin administrée ne montrait pas de différence significative entre les doses (Tableau S1).

Différences en terme de caractéristiques des patients selon le type de myocardite

Comparativement aux myocardites conventionnelles, les cas de myocardite post-vaccinale étaient plus jeunes (âge moyen [SD] 25,9[8,6] vs 28,3[9,4] ans), plus souvent des hommes (84% vs 79%), et avaient moins d'antécédents de maladies cardiométaboliques, alors que les cas de myocardite post-COVID-19 étaient hospitalisés un peu plus longtemps (durée médiane de séjour et intervalle interquartile [IQR], 5 jours [3-8] vs 4 jours [3-6]), étaient plus âgés (âge moyen [SD] 31,0[10,9]), étaient moins souvent des hommes (67%), et présentaient davantage de comorbidités (Tableau 2). Parmi les cas de myocardite post-vaccinale, 97,5% ne présentaient pas d'antécédent de myocardite au cours des cinq années précédentes contre 97,0% pour les cas de myocardite post-COVID-19 et 93,5% pour les cas de myocardite conventionnelle.

Critères de jugement cliniques selon le type de myocardite

Au cours des 18 mois de suivi, 18/558 (3,2%) patients atteints de myocardite post-vaccinale, 12/298 (4,0%) patients atteints de myocardite post-COVID-19 et 220/3 779 (5,8%) patients atteints de myocardite conventionnelle ont été réhospitalisés pour myo-péricardite (Tableau 3). L'hospitalisation pour un autre motif cardiovasculaire était survenue chez 15/558 (2,7%) cas de myocardite post-vaccinale, 22/298 (7,4%) cas de myocardite post-COVID-19 et 277/3 779 (7,3%) cas de myocardite conventionnelle. Le décès était survenu chez 1/558 (0,2%) patient hospitalisé pour une myocardite post-vaccinale, chez 4/298 (1,3%) patients présentant une myocardite post-COVID-19, et 49/3 779 (1,3%) patients ayant une myocardite conventionnelle, avec respectivement 0, 4 et 17 décès survenus au cours du séjour hospitalier.

Après standardisation sur les caractéristiques des cas de myocardite conventionnelle, les cas de myocardite post-vaccinale présentaient une incidence standardisée plus faible du premier critère composite, constitué de la réhospitalisation pour myo-péricardite, de l'hospitalisation pour un autre motif cardiovasculaire et du décès (rapport de risque pondéré [wHR] et intervalle de confiance à 95% [IC 95%], 0,55 IC 95% [0,36-0,86]), alors qu'il n'était pas observé de différence significative avec les cas de myocardite post-COVID-19 (wHR 1,04 IC 95% [0,70-1,52]).

Les patients atteints de myocardite post-vaccinale étaient moins souvent hospitalisés (wHR 0,69 [0,50-0,94]) que ceux atteints de myocardite conventionnelle, alors qu'aucune différence n'était observée avec les cas de myocardite post-COVID-19. Des résultats similaires étaient obtenus lorsque l'hospitalisation toute cause était ajoutée au critère composite (wHR 0,64 95%CI [0,48-0,85]) et wHR 1,03 95%CI [0,75-1,40], respectivement).

Les critères de jugement clinique des cas de myocardite conventionnelle et de myocardite post-vaccinale distinguant le type de vaccin administré dans les 7 jours précédent, à savoir les vaccins BNT162b2 (n=409) et ARNm-1273 (n=149), sont présentés en Tableau 4. Comparativement aux cas de myocardite conventionnelle, l'association observée sur le premier critère composite semblait plus forte dans le sous-groupe des myocardites post-vaccinale vaccinées par ARNm-1273 que dans le sous-groupe vacciné par BNT162b2 (wHR 0,24 [0,05-1,18] et 0,68 [0,38-1,12], respectivement) mais l'incertitude de ces estimations (large intervalle de confiance) ne nous permettait pas d'établir de conclusion.

Les analyses de sensibilité, restreinte aux patients sans antécédent de myocardite (Tableau S2) ou dont le suivi commençait en sortie d'hospitalisation (Tableau S3), donnaient des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

L'association observée sur le premier critère de jugement composite chez les cas de myocardites post-vaccinale était moins forte lorsque la définition des cas de myocardites post-vaccinale était élargie aux patients ayant reçu une dose de vaccin ARNm dans les 30 jours précédents (wHR 0,84 (0,64 - 1,09) (tableau S4).

Par ailleurs, nous avons identifié 2 191 individus hospitalisés pour myocardite en 2018 (pendant la période pré-pandémique), catégorisés en myocardite historique, et présentant des caractéristiques à l'inclusion (Tableaux S5) et une incidence standardisée au cours du suivi sur les critères de jugement clinique similaires à celles de la myocardite conventionnelle (Tableaux S6). Conformément à l'analyse principale, les patients atteints de myocardite post-vaccinale présentaient une incidence standardisée plus faible sur le premier critère de jugement composite (wHR 0,65 [0,40-1,05]) que ceux atteints de myocardite historique.

En analyse complémentaire, nous avons décrit (Tableau S7) et comparé (Tableau S8) aux cas de myocardite conventionnelle les cas de myocardite post-COVID-19, selon qu'ils aient ou non été préalablement vaccinés contre la COVID-19. Les incidences standardisées sur le premier critère de jugement composite pour les cas de myocardite post-COVID-19 non vaccinés et vaccinés (wHR 1,06 [0,29-3,86] et 1,23 [0,64-2,39], respectivement) ne différaient pas de celles des cas de myocardite conventionnelle.

Actes diagnostic et médicaments dispensés selon le type de myocardite

Nous avons comparé, au cours des 18 mois suivant la sortie d'hospitalisation, les actes diagnostic et les médicaments dispensés par type de myocardite en Figure S1, avec des résultats supplémentaires présentés dans le Tableau S9. La proportion de patients ayant réalisé un acte d'imagerie médicale cardiaque dans les trois mois suivant la sortie d'hospitalisation était comprise entre 82,4% (myocardite post-vaccinale) et 86,1% (myocardite post-COVID-19) et était d'environ 30%-35% entre 12 et 18 mois quel que soit le type de myocardite. La proportion de patients ayant reçu un traitement cardiovasculaire (bêta-bloquant ou médicament agissant sur le système rénine angiotensine) était d'environ 75% dans les trois mois suivant la sortie de l'hôpital, quel que soit le type de myocardite, et chutait entre 12 et 18 mois pour atteindre 12,0% chez les cas de myocardite post-vaccinale, 24,4% chez les cas de myocardite post-COVID-19 et 17,8% chez les cas de myocardite conventionnelle. Après standardisation, la fréquence de dispensation des actes médicaux (actes d'imagerie médicale cardiaque, dosage de la troponine, test d'effort) et des prescriptions médicamenteuses suivait une tendance similaire chez les patients atteints de myocardite post-vaccinale ou conventionnelle (Figure 1).

DISCUSSION

Cette étude nationale populationnelle est la première à décrire l'évolution des cas de myocardite post-vaccinale dans les 18 mois suivant leur hospitalisation. Contrairement aux cas de myocardites post-COVID-19, les cas de myocardite post-vaccinale étaient associés à moins de réadmission à l'hôpital pour myo-péricardite, d'hospitalisation pour un autre motif cardiovasculaire ou de décès toute cause, définis en un critère composite, que ceux atteints de myocardite conventionnelle. Il est à noter que les différences observées sur les critères de jugement cliniques entre les groupes de myocardites ne peuvent être interprétées de manière causale.

Plusieurs études avaient rapporté des résultats rassurants sur le pronostic des patients atteints de myocardite post-vaccinale en sortie d'hospitalisation, avec un faible risque de dysfonction cardiaque et une récupération généralement rapide. Cependant, des symptômes résiduels (47,48) et des anomalies diagnostiques, telles qu'un remodelage ventriculaire ou un réhaussement tardif après injection de gadolinium (24,47,49–53), ont été observés à l'IRM cardiaque après une période de suivi allant jusqu'à un an. Bien que la présence de ce réhaussement tardif soit un indicateur de lésion cardiaque et de fibrose et ait été associée à des formes plus graves chez les patients atteints de myocardite aiguë classique(51,54), sa persistance dans le temps et sa valeur pronostique sont moins bien établies.

Nos résultats étaient cohérents avec ceux de Husby et al. (29). Cette étude portait essentiellement sur l'estimation du risque d'insuffisance cardiaque dans les trois mois suivant l'hospitalisation. Nous avons pu étendre notre analyse à d'autres complications cardiovasculaires et bénéficier par ailleurs d'une période de suivi beaucoup plus longue et d'une standardisation sur les caractéristiques des patients.

Nous observons une incidence standardisée d'hospitalisation toute cause plus faible chez les cas de myocardite post-vaccinale comparativement aux cas de myocardite conventionnelle. Une partie de cette différence pourrait s'expliquer par une étiologie plus variée des myocardites conventionnelles. Par exemple, les cas liés au lupus ou à une maladie inflammatoire ont probablement nécessité un suivi hospitalier plus fréquent en raison de leur pathologie sous-jacente et de son traitement, et présenteraient plus fréquemment des comorbidités, dont des facteurs de risque cardiovasculaires. Dans notre étude, aucun cas de myocardite post-vaccinale n'a nécessité une greffe cardiaque mais deux patients (0,4%) ont nécessité une ECMO au cours du suivi, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans d'autres études (55–57).

Les recommandations de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology préconisent aux patients atteints de myocardite de ne pas pratiquer de sport compétitif pendant 3 à 6 mois, de réaliser une surveillance ambulatoire du rythme cardiaque, un test d'effort, et d'attendre l'obtention d'un électrocardiogramme normal avant la reprise du sport (18,27). La myocardite chez les athlètes bénéficie d'une attention croissante, principalement en raison du risque particulier de mort subite(58). Dans notre étude, un patient atteint de myocardite post-vaccinale est décédé au cours du suivi après avoir reçu une ECMO. Étant donné les diagnostics codés au moment de l'hospitalisation et les antécédents médicaux de ce patient, la myocardite semble la cause de décès la plus probable. Bien que rare, des décès ont déjà été rapportés dans la littérature suite à une myocardite post-vaccinale(59,60). Comme mentionné par Altman et al(61), les mécanismes sous-jacents à l'origine de l'apparition de lésions du myocarde après l'administration d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 restent mal compris et reposent sur diverses hypothèses, telles qu'une modification de l'expression génétique, une activation immunitaire directe par l'ARNm, un mimétisme moléculaire, un dérèglement immunitaire ou une expression aberrante de cytokines. Nous avons observé des différences dans la force de l'association avec les critères de jugement cliniques selon le type de vaccin ARNm. Compte tenu du faible effectif par sous-groupe et du faible nombre d'événements, d'autres études spécifiques sur le sujet sont nécessaires.

En plus de couvrir l'exhaustivité des cas de myocardite hospitalisés à une échelle nationale sur la période d'inclusion, cette étude présente d'autres forces. Premièrement, les données recueillies ont permis le suivi le plus long à ce jour. La plupart des cas ont eu le temps de se rétablir sans développer de complications, mais un suivi médical semblait encore nécessaire pour certains d'entre eux et une

faible proportion a réalisé un événement cardiovasculaire au cours du suivi. Deuxièmement, bien que des erreurs de classification des cas de myocardite puissent se produire, ce qui entraînerait une surestimation ou une sous-estimation de la gravité du pronostic, plusieurs arguments suggèrent qu'elles restent limitées. Les proportions de patients co-traités avec de l'aspirine à haute dose et un autre AINS, utilisés dans le traitement de la péricardite(39,40), et de patients sous statines, généralement utilisées dans le traitement de l'infarctus du myocarde, étaient très faibles tout au long du suivi pour tous les types de myocardite, ce qui est rassurant concernant la spécificité des cas. De plus, notre population était relativement jeune, avec un âge moyen allant de 26 à 31 ans selon le groupe de myocardite, limitant ainsi le risque de confusion avec l'infarctus du myocarde ou avec d'autres maladies cardiovasculaires. Enfin, plusieurs rapports (62–64) ont confirmé la précision du codage CIM-10 d'autres maladies cardiovasculaires dans notre base de données, dont le diagnostic pourrait être confondu avec celui de la myocardite. À noter qu'alors que la colchicine fait partie des traitements de la péricardite(38–40), son utilisation est plus controversée dans le cas de la myocardite, en particulier d'origine virale(65). Indépendamment du type de myocardite, environ un quart des patients ont été traités avec de la colchicine en sortie d'hospitalisation, ce qui est cohérent avec les résultats d'une autre étude(24).

Cette étude présente certaines limites. Premièrement, elle se concentre sur les cas de myocardite ayant nécessité une hospitalisation. Les patients qui n'ont pas consulté pour une maladie aiguë, comme dans le cas d'une simple douleur thoracique, n'ont pas été inclus. En raison de l'attention particulière portée à cet événement indésirable depuis la pandémie de COVID-19, un biais de sur-diagnostic est également possible, avec la réalisation plus systématique d'IRM, en particulier en cas de suspicion d'une myocardite post-vaccinale ou post-COVID-19, conduisant alors à l'hospitalisation de cas moins graves. Deuxièmement, une erreur de classification des cas de myocardite, en particulier pour les patients atteints de myocardite post-vaccinale ou post-COVID-19, a pu avoir lieu. Cependant, les cas de myocardite post-vaccinale ont été définis en cas d'hospitalisation survenue dans les sept jours suivant la vaccination contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm, un intervalle de temps pour lequel nous avons trouvé, dans une précédente étude, des associations très fortes entre le risque de myocardite et la vaccination, atteignant un risque trente fois plus élevé pour la deuxième dose du vaccin ARNm-1273 et un risque huit fois plus élevé pour la deuxième dose du vaccin BNT162b2(10). Sur la base des odd ratios estimés dans ces études(10,66), la fraction attribuable à la vaccination contre la COVID-19 était de 81%, et de 90% si l'on se limitait aux cas de myocardite survenus dans les 7 jours suivant l'administration d'une seconde dose de vaccin ARNm. Bien que plusieurs études aient défini la myocardite post-vaccinale comme une hospitalisation pour myocardite survenant dans les 21 jours suivant la vaccination avec un vaccin à ARNm, nous n'avons pas trouvé d'association entre la

vaccination avec le vaccin BNT162b2 ou ARNm-1273 et un risque de myocardite dans les 8 à 21 jours suivant la vaccination(10). En répétant l'analyse principale avec une définition moins restrictive de la myocardite post-vaccinale, incluant les cas de myocardites ayant reçu un vaccin ARNm dans les 30 jours précédents, nous avons obtenu des associations plus faibles pour la myocardite post-vaccinale, suggérant une définition moins spécifique de ce groupe. De même, bien que l'on ne puisse exclure un biais de classification des patients atteints de myocardite post-COVID-19, la fraction attribuable à l'infection par SARS-COV-2 était de 89%. Troisièmement, l'effet de la pandémie a pu avoir un impact sur la constitution du groupe des cas de myocardite conventionnelle, qui comprenait les cas de myocardite non liés à la vaccination ARNm contre la COVID-19 ou à l'infection par le SARS-COV-2 durant la période pandémique. Cependant, nous n'observons pas de différence en terme de caractéristiques ou d'incidence des critères de jugement cliniques entre les cas de myocardite conventionnelle et historique (2018), et des résultats similaires étaient obtenus dans les analyses, que le groupe de référence soit la myocardite conventionnelle ou la myocardite historique. Quatrièmement, bien que nous disposions d'informations sur la fréquence de réalisation des actes diagnostic et de dispensation des traitements au cours du suivi, nous n'avons pas les résultats de ces examens dans les bases de données, ce qui nous aurait fourni davantage d'information sur l'évolution de la gravité clinique de la myocardite.

Conclusion

Les cas de myocardites suivant la vaccination à ARNm contre la COVID-19, contrairement aux cas de myocardites post-COVID-19, présentaient une incidence plus faible de complications cardiovasculaires à 18 mois que les cas de myocardite d'autres origines. Cependant, les patients atteints de myocardite attribuable à la vaccination ARNm contre la COVID-19, principalement de jeunes hommes en bonne santé, pouvaient nécessiter une prise en charge médicale jusqu'à plusieurs mois après la sortie de l'hôpital. Ces éléments devraient être pris en compte dans le cadre des recommandations en cours et futures concernant les vaccins à ARNm et lors des discussions médicales partagées avec les patients.

Bibliographie

1. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » [Internet]. Décret n° 2016-1871 Dec 26, 2016. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&categorieLien=id>
2. Code de la santé publique - Article R1461-13 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000038789574&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190708>
3. Code de la santé publique - Article R1461-14 [Internet]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=97E45CB54E32A4B721DE72BAE0B29B0F.tplgfr43s_1?idArticle=LEGIARTI000037678676&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190708&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=
4. Délibération n° 2016-316 du 13 octobre 2016 portant avis sur un projet de décret en Conseil d'Etat relatif au Système national des données de santé (demande d'avis n° 16018114) [Internet]. Sep 14, 2022. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033704169>
5. European Medicines Agency. EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>
6. Katoto PDMC, Byamungu LN, Brand AS, Tamuzi JL, Kakubu MAM, Wiysonge CS, et al. Systematic review and meta-analysis of myocarditis and pericarditis in adolescents following COVID-19 BNT162b2 vaccination. *npj Vaccines*. 2023 Jun 9;8(1):89.
7. 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*. 2022 Jun 24;5(6):e2218505.
8. Luo J, Gellad WF. Myocarditis and pericarditis risk after covid-19 vaccination. *BMJ*. 2022 Jul 13;o1554.
9. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Sep 6;146(10):743–54.
10. 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*. 2022 Dec;13(1):3633.
11. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2117–23.

12. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):583–90.
13. Bouillon K, Baricault B, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Semenzato L, et al. Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *bmjmed*. 2022 Jun;1(1):e000104.
14. Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, Drouin J, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine*. 2022 Jan;40(3):414–7.
15. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2021 Oct;398(10309):1407–16.
16. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. 2021 May;397(10287):1819–29.
17. Yogurtcu ON, Funk PR, Forshee RA, Anderson SA, Marks PW, Yang H. Benefit-risk assessment of Covid-19 vaccine, MRNA (MRNA-1273) for males age 18–64 years. *Vaccine: X*. 2023 Aug;14:100325.
18. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):331.
19. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2140–9.
20. Istampoulouoglou I, Dimitriou G, Späni S, Christ A, Zimmermanns B, Koechlin S, et al. Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre. *gcsp* [Internet]. 2021 Oct 17 [cited 2023 Nov 23];2021(3). Available from: <https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/517>
21. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021 Aug 10;144(6):471–84.
22. 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*. 2021 Oct 1;6(10):1202.
23. Liu PP, Kafil TS. COVID-19 Vaccine Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Dec;80(24):2266–8.
24. Kracalik I, Oster ME, Broder KR, Cortese MM, Glover M, Shields K, et al. Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022 Sep;S2352464222002449.
25. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2132–9.

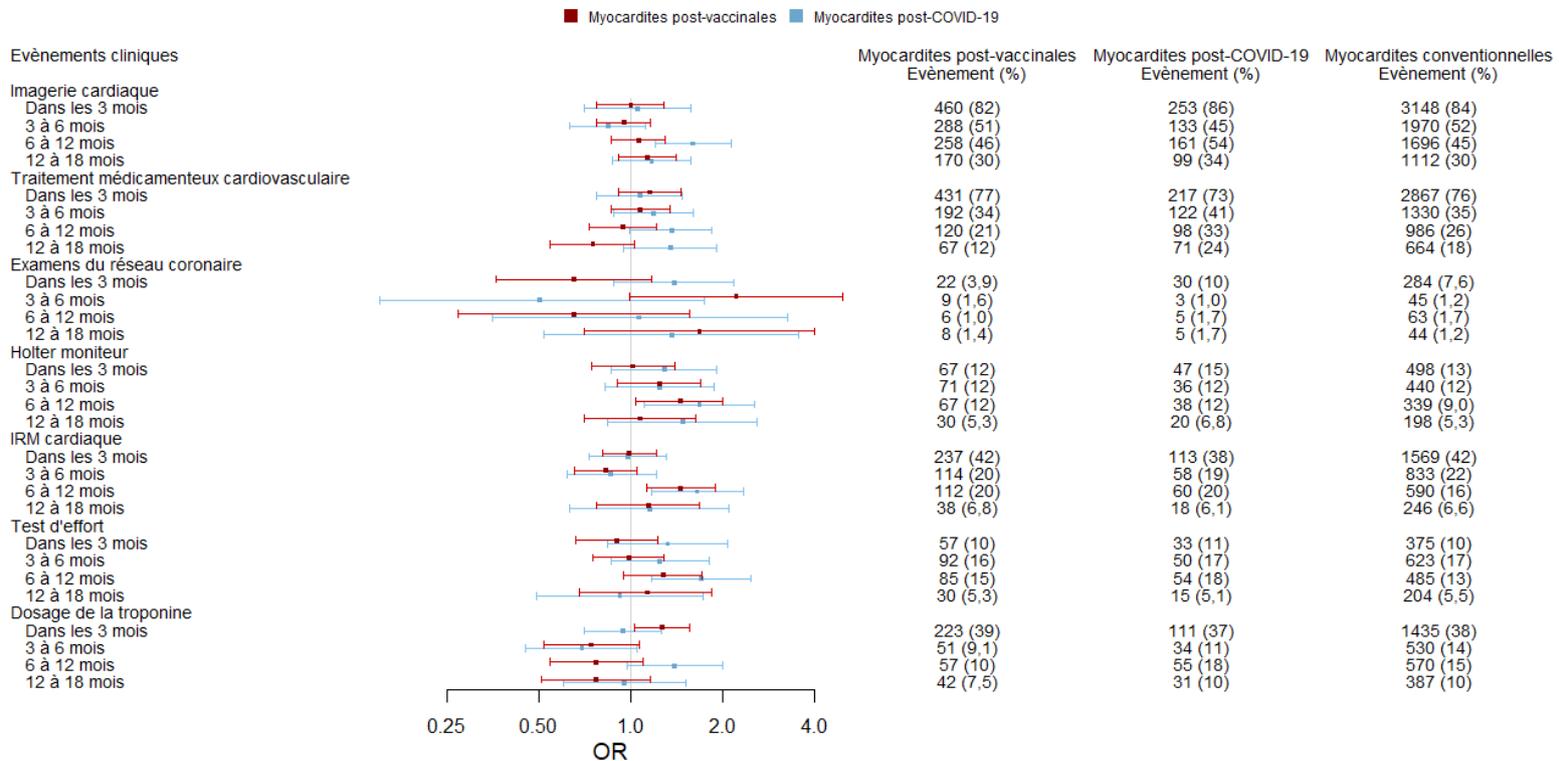
26. Murakami Y, Shinohara M, Oka Y, Wada R, Noike R, Ohara H, et al. Myocarditis Following a COVID-19 Messenger RNA Vaccination: A Japanese Case Series. *Intern Med.* 2022 Feb 15;61(4):501–5.
27. Munjal JS, Flores SM, Yousuf H, Gupta V, Munjal RS, Anamika F, et al. Covid- 19 Vaccine-induced Myocarditis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* [Internet]. 2023 Sep 2 [cited 2023 Dec 6];13(5). Available from: <https://scholarlycommons.gbmc.org/jchimp/vol13/iss5/9>
28. Pillay J, Gaudet L, Wingert A, Bialy L, Mackie AS, Paterson DI, et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ.* 2022 Jul 13;e069445.
29. Husby A, Gulseth HL, Hovi P, Hansen JV, Pihlström N, Gunnes N, et al. Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study. *bmjmed.* 2023 Feb;2(1):e000373.
30. Kolla E, Weill A, Desplas D, Semenzato L, Zureik M, Grimaldi L. Does Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Vaccination Protect against COVID-19 Outcomes: A Nationwide Cohort Study. *Vaccines.* 2022 Nov 16;10(11):1938.
31. Semenzato L, Botton J, Baricault B, Deloumeaux J, Joachim C, Sylvestre E, et al. Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System. Mossong J, editor. *PLoS ONE.* 2022 Sep 9;17(9):e0274309.
32. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA.* 2022 Jan 4;327(1):80.
33. Zureik M, Cuenot F, Weill A, Dray-Spira R. Contribution of real-life studies in France during the COVID-19 pandemic and for the national pharmaco-epidemiological surveillance of COVID-19 vaccines. *Therapies.* 2023 Sep;78(5):553–7.
34. Hékimian G, Franchineau G, Bréchet N, Schmidt M, Nieszkowska A, Besset S, et al. Diagnostic et prise en charge des myocardites. *Méd Intensive Réa* [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2024 Mar 20]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-017-1273-4>
35. Heidecker B, Dagan N, Balicer R, Eriksson U, Rosano G, Coats A, et al. Myocarditis following COVID -19 vaccine: incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European J of Heart Fail.* 2022 Nov;24(11):2000–18.
36. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
37. Stowe J, Miller E, Andrews N, Whitaker HJ. Risk of myocarditis and pericarditis after a COVID-19 mRNA vaccine booster and after COVID-19 in those with and without prior SARS-CoV-2 infection: A self-controlled case series analysis in England. *PLoS Med.* 2023 Jun 7;20(6):e1004245.

38. Zarka S. Myocardites aiguës et subaiguës. *EMC Cardiologie* [Internet]. 2018 Aug;13(3). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568\(18\)50542-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(18)50542-8)
39. Oakley CM. GENERAL CARDIOLOGY: Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases. *Heart*. 2000 Oct 1;84(4):449–54.
40. Kirk U, Knowlton J, Anderson J, Savoia M, Oxman M. Myocarditis and Pericarditis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 84:1151-1164.e9.
41. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009 Dec;9(1):33.
42. Rachas A, Gastaldi-Menager C, Denis P, Lesuffleur T, Nicolas M, Pestel L, et al. Prevalences and healthcare expenditures related to 58 health conditions from 2012 to 2017 in France: diseases and healthcare expenditure mapping, a national population-based study [Internet]. *Public and Global Health*; 2020 Sep [cited 2021 Jan 13]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.21.20198853>
43. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022 Aug;19:100441.
44. Leslie S, Thiebaud P. 184-2007: Using Propensity Scores to Adjust for Treatment Selection Bias. *SAS Global Forum 2007 - Statistics and Data Analysis*. 2007;
45. Sato T, Matsuyama Y. Marginal Structural Models as a Tool for Standardization: *Epidemiology*. 2003 Nov;14(6):680–6.
46. Austin PC. Variance estimation when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) with survival analysis. *Statist Med*. 2016 Dec 30;35(30):5642–55.
47. Rolfs N, Huber C, Schwarzkopf E, Mentzer D, Keller-Stanislawski B, Opgen-Rhein B, et al. Clinical course and follow-up of pediatric patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis compared to non-vaccine-associated myocarditis within the prospective multicenter registry—“MYKKE.” *American Heart Journal*. 2024 Jan;267:101–15.
48. Shenton P, Schrader S, Smith J, Alafaci A, Cox N, Taylor A, et al. Long term follow up and outcomes of Covid-19 vaccine associated myocarditis in Victoria, Australia: A clinical surveillance study. *Vaccine*. 2023 Dec;S0264410X23015165.
49. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children–Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *JAHA*. 2022 May 3;11(9):e024393.
50. Yu CK man, Tsao S, Ng CW kei, Chua GT, Chan K lap, Shi J, et al. Cardiovascular Assessment up to One Year After COVID-19 Vaccine–Associated Myocarditis. *Circulation*. 2023 Aug;148(5):436–9.
51. Schauer J, Buddhe S, Gulhane A, Sagiv E, Studer M, Colyer J, et al. Persistent Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in a Cohort of Adolescents with Post-Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccine Myopericarditis. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Jun;245:233–7.

52. Hadley SM, Prakash A, Baker AL, De Ferranti SD, Newburger JW, Friedman KG, et al. Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2879–83.
53. Matta A, Kunadharaju R, Osman M, Jesme C, McMiller Z, Johnson EM, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Myocarditis Post mRNA Vaccination: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2021 Nov 3 [cited 2023 Dec 6]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/75720-clinical-presentation-and-outcomes-of-myocarditis-post-mrna-vaccination-a-meta-analysis-and-systematic-review>
54. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Sanguineti F, Aquaro GD, Di Bella G, Stamatelopoulos K, et al. Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2021 Jan;14(1):e011492.
55. Ishisaka Y, Watanabe A, Aikawa T, Kanaoka K, Takagi H, Wiley J, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection and vaccine associated myocarditis compared to non-COVID-19-associated myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2023 Sep;131401.
56. Truong DT, Dionne A, Muniz JC, McHugh KE, Portman MA, Lambert LM, et al. Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination. *Circulation*. 2022 Feb;145(5):345–56.
57. Vila-Olives R, Uribarri A, Martínez-Martínez M, Argudo E, Bonilla C, Chiscano L, et al. Fulminant myocarditis following SARS-CoV-2 mRNA vaccination rescued with venoarterial ECMO: A report of two cases. *Perfusion*. 2023 Apr 19;026765912311704.
58. Terry KJ, Narducci D, Moran B, Chang P, Orlando D, Bindas B, et al. Myocarditis in Athletes: Risk Factors and Relationship with Strenuous Exercise. *Sports Med* [Internet]. 2023 Dec 11 [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40279-023-01969-z>
59. Schwab C, Domke LM, Hartmann L, Stenzinger A, Longerich T, Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol*. 2023 Mar;112(3):431–40.
60. Jaiswal V, Mukherjee D, Peng Ang S, Kainth T, Naz S, Babu Shrestha A, et al. COVID-19 vaccine-associated myocarditis: Analysis of the suspected cases reported to the EudraVigilance and a systematic review of the published literature. *IJC Heart & Vasculature*. 2023 Dec;49:101280.
61. Altman NL, Berning AA, Mann SC, Quaife RA, Gill EA, Auerbach SR, et al. Vaccination-Associated Myocarditis and Myocardial Injury. *Circulation Research*. 2023 May 12;132(10):1338–57.
62. Bosco-Lévy P, Duret S, Picard F, Dos Santos P, Puymirat E, Gilleron V, et al. Diagnostic accuracy of the *International Classification of Diseases , Tenth Revision* , codes of heart failure in an administrative database. *Pharmacoepidemiology and Drug*. 2019 Feb;28(2):194–200.
63. Aboa-Eboulé C, Mengue D, Benzenine E, Hommel M, Giroud M, Béjot Y, et al. How accurate is the reporting of stroke in hospital discharge data? A pilot validation study using a population-based stroke registry as control. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):605–13.
64. Prat M, Derumeaux H, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundamental Clinical Pharma*. 2018 Feb;32(1):108–13.

65. Pappritz K, Lin J, El-Shafeey M, Fechner H, Kühl U, Alogna A, et al. Colchicine prevents disease progression in viral myocarditis via modulating the NLRP3 inflammasome in the cardiosplenic axis. *ESC Heart Failure*. 2022 Apr;9(2):925–41.
66. Vu SL, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses. 2022;17.

Figure 1 : Comparaison* de la prise en charge sur 18 mois des cas de myocardites post-vaccinales (en rouge) et post-COVID-19 (en bleu) par rapport aux myocardites conventionnelles.



*Modèles GEE pondérés, standardisés en fonction des caractéristiques sociodémographiques et des comorbidités des myocardites conventionnelles.

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardites post-vaccinales, dans leur ensemble et par dose de vaccin.

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-vaccinales - dose 1		Myocardites post-vaccinales - dose 2		Myocardites post-vaccinales - dose 3		Différence standardisée (dose1 vs dose2)	Différence standardisée (dose3 vs dose2)	
	558		74		376		108				
Durée du séjour hospitalier										0,74	
Moyenne (écart-type)	4,1 (2,4)		3,7 (1,7)		4,2 (2,6)		3,9 (2,3)		-0.223	-0.109	
Médiane [q1 - q3]	4 [3 - 5]		4 [3 - 5]		4 [3 - 5]		4 [3 - 5]				
Caractéristiques socio-démographiques											
Age (année) - moyenne (écart-type)	25.9 (8.6)		27.7 (8.8)		24.9 (8.4)		27.8 (8.4)		0.323	0.339	
Age										0.369	0.480
12 - 17	61	10,9%	7	9,5%	52	13,8%	2	1,9%	-0.137	-0.457	
18 - 24	247	44,3%	27	36,5%	169	44,9%	51	47,2%	-0.173	0.046	
25 - 29	86	15,4%	9	12,2%	59	15,7%	18	16,7%	-0.102	0.026	
30 - 39	114	20,4%	24	32,4%	67	17,8%	23	21,3%	0.342	0.088	
40 - 49	50	9,0%	7	9,5%	29	7,7%	14	13,0%	0.062	0.173	
Genre										-0.080	-0.174
Homme	467	84%	61	82%	321	85%	85	79%	-0.080	-0.174	
Femme	91	16%	13	18%	55	15%	23	21%	0.080	0.174	
Région										0.565	0.247
Ile de France	81	14,5%	18	24,3%	48	12,8%	15	13,9%	0.301	0.033	
Grand Est	52	9,3%	1	1,4%	39	10,4%	12	11,1%	-0.391	0.024	
Hauts-de-France	50	9,0%	8	10,8%	28	7,4%	14	13,0%	0.117	0.183	
Auvergne-Rhône-Alpes	77	13,8%	9	12,2%	53	14,1%	15	13,9%	-0.057	-0.006	
Bourgogne-Franche-Comté	29	5,2%	2	2,7%	22	5,9%	5	4,6%	-0.156	-0.055	
Centre-Val-de-Loire	23	4,1%	2	2,7%	18	4,8%	3	2,8%	-0.110	-0.105	
Provence-Alpes-Côte d'Azur	38	6,8%	6	8,1%	25	6,6%	7	6,5%	0.056	-0.007	
Occitanie	61	10,9%	9	12,2%	42	11,2%	10	9,3%	0.031	-0.063	
Nouvelle-Aquitaine	58	10,4%	6	8,1%	41	10,9%	11	10,2%	-0.095	-0.023	
Normandie	28	5,0%	4	5,4%	19	5,1%	5	4,6%	0.016	-0.020	
Pays de la Loire	31	5,6%	4	5,4%	22	5,9%	5	4,6%	-0.019	-0.055	
Bretagne	24	4,3%	3	4,1%	16	4,3%	5	4,6%	-0.010	0.018	
Corse	2	0,4%	1	1,4%	1	0,3%		0,0%	0.121	-0.073	

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-vaccinales - dose 1		Myocardites post-vaccinales - dose 2		Myocardites post-vaccinales - dose 3		Différence standardisée (dose1 vs dose2)	Différence standardisée (dose3 vs dose2)
	558		74		376		108			
DOM	4	0,7%	1	1,4%	2	0,5%	1	0,9%	0.085	0.046
Indice de défavorisation sociale (quintile)									0.241	0.367
1 (moins défavorisé)	105	18,8%	17	23,0%	63	16,8%	25	23,1%	0.156	0.160
2	109	19,5%	13	17,6%	81	21,5%	15	13,9%	-0.100	-0.201
3	122	21,9%	16	21,6%	86	22,9%	20	18,5%	-0.030	-0.108
4	109	19,5%	11	14,9%	70	18,6%	28	25,9%	-0.101	0.176
5 (plus défavorisé)	104	18,6%	16	21,6%	72	19,1%	16	14,8%	0.061	-0.116
DOM	4	0,7%	1	1,4%	2	0,5%	1	0,9%	0.085	0.046
Inconnu	5	0,9%		0,0%	2	0,5%	3	2,8%	-0.103	0.177
Délai depuis la vaccination (jour): médiane [q1 - q3]	3 [3 - 4]		4 [3 - 5]		3 [3 - 4]		4 [3 - 4]			
Habitudes de vie										
Addiction aux opiacés	2	0,4%		0,0%	1	0,3%	1	0,9%	-0.073	0.086
Tabagisme	30	5,4%	4	5,4%	23	6,1%	3	2,8%	-0.031	-0.163
Troubles liés à la consommation d'alcool	14	2,5%		0,0%	9	2,4%	5	4,6%	-0.221	0.122
Comorbidités										
Cardiométaboliques										
Prise d'un traitement antihypertenseur	10	1,8%	1	1,4%	5	1,3%	4	3,7%	0.002	0.152
Antécédent de myocardite	14	2,5%	4	5,4%	8	2,1%	2	1,9%	0.173	-0.020
Diabète	4	0,7%		0,0%	1	0,3%	3	2,8%	-0.073	0.206
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	6	1,1%	2	2,7%	1	0,3%	3	2,8%	0.203	0.206
Maladies coronaires	6	1,1%	2	2,7%	4	1,1%		0,0%	0.121	-0.147
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1	0,2%		0,0%	1	0,3%		0,0%	-0.073	-0.073
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	3	0,5%	1	1,4%	1	0,3%	1	0,9%	0.121	0.089
Insuffisance cardiaque	3	0,5%	1	1,4%	2	0,5%		0,0%	0.085	-0.103
AVC	1	0,2%	1	1,4%		0,0%		0,0%	0.166	
Maladies respiratoires										
Maladies respiratoires chroniques	23	4,1%	4	5,4%	11	2,9%	8	7,4%	0.124	0.204
Cancer										
Cancer sous surveillance	4	0,7%	-	0,0%	3	0,8%	1	0,9%	-0.127	0.014
Autre										
Maladies autoimmunes	5	0,9%	1	1,4%	4	1,1%		0,0%	0.026	-0.147
Prise de traitement anti-infectieux dans les 30 jours précédant l'hospitalisation	30	5,4%	4	5,4%	21	5,6%	5	4,6%	-0.008	-0.043
Antidépresseurs	14	2,5%	3	4,1%	10	2,7%	1	0,9%	0.077	-0.131
Hypnotiques	2	0,4%	-	0,0%	2	0,5%		0,0%	-0.103	-0.103

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-vaccinales - dose 1		Myocardites post-vaccinales - dose 2		Myocardites post-vaccinales - dose 3		Différence standardisée (dose1 vs dose2)	Différence standardisée (dose3 vs dose2)
	558		74		376		108			
Anxiolytiques	15	2,7%	1	1,4%	12	3,2%	2	1,9%	-0.124	-0.086

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardites en période pandémique (27 décembre 2020 au 30 juin 2022) selon le type de myocardite : post-vaccinale, post-COVID-19 ou conventionnelle.

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Différence standardisée (post-vaccinale vs conventionnelle)	Différence standardisée (post-COVID-19 vs conventionnelle)	
	558		298		3779				
Durée du séjour hospitalier								<.0001	
Moyenne (écart-type)	4,1 (2,4)		8,2 (14,3)		4,9 (6,1)		-0.180	0.295	
Médiane [q1 - q3]	4 [3 - 5]		5 [3 - 8]		4 [3 - 6]				
Caractéristiques socio-démographiques									
Age (année) - moyenne (écart-type)	25.9 (8.6)		31.0 (10.9)		28.3 (9.4)		-0.271	0.265	
Age								0.293	0.424
12 - 17	61	10,9%	42	14,1%	390	10,3%	0.020	0.115	
18 - 24	247	44,3%	57	19,1%	1 221	32,3%	0.248	-0.305	
25 - 29	86	15,4%	31	10,4%	644	17,0%	-0.044	-0.194	
30 - 39	114	20,4%	92	30,9%	932	24,7%	-0.101	0.139	
40 - 49	50	9,0%	76	25,5%	592	15,7%	-0.205	0.245	
Genre								0.131	-0.267
Homme	467	84%	199	67%	2 969	79%	0.131	-0.267	
Femme	91	16%	99	33%	810	21%	-0.131	0.267	
Région								0.269	0.357
Ile de France	81	14,5%	77	25,8%	831	22,0%	-0.194	0.090	
Grand Est	52	9,3%	18	6,0%	257	6,8%	0.093	-0.031	
Hauts-de-France	50	9,0%	23	7,7%	286	7,6%	0.051	0.006	
Auvergne-Rhône-Alpes	77	13,8%	33	11,1%	469	12,4%	0.041	-0.042	
Bourgogne-Franche-Comté	29	5,2%	8	2,7%	151	4,0%	0.057	-0.073	
Centre-Val-de-Loire	23	4,1%	9	3,0%	172	4,6%	-0.021	-0.080	
Provence-Alpes-Côte d'Azur	38	6,8%	24	8,1%	326	8,6%	-0.068	-0.021	
Occitanie	61	10,9%	20	6,7%	346	9,2%	0.059	-0.091	
Nouvelle-Aquitaine	58	10,4%	23	7,7%	302	8,0%	0.083	-0.010	
Normandie	28	5,0%	16	5,4%	199	5,3%	-0.011	0.005	
Pays de la Loire	31	5,6%	12	4,0%	221	5,8%	-0.013	-0.084	
Bretagne	24	4,3%	8	2,7%	130	3,4%	0.045	-0.044	
Corse	2	0,4%	3	1,0%	28	0,7%	-0.052	0.029	

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Différence standardisée (post-vaccinale vs conventionnelle)	Différence standardisée (post-COVID-19 vs conventionnelle)
	558		298		3779			
DOM	4	0,7%	24	8,1%	61	1,6%	-0.084	0.304
Indice de défavorisation sociale (quintile)							0.136	0.336
1 (moins défavorisé)	105	18,8%	58	19,5%	770	20,4%	-0.039	-0.023
2	109	19,5%	43	14,4%	775	20,5%	-0.024	-0.161
3	122	21,9%	57	19,1%	727	19,2%	0.065	-0.003
4	109	19,5%	57	19,1%	691	18,3%	0.032	0.022
5 (plus défavorisé)	104	18,6%	52	17,4%	689	18,2%	0.010	-0.020
DOM	4	0,7%	24	8,1%	61	1,6%	-0.084	0.304
Inconnu	5	0,9%	7	2,3%	66	1,7%	-0.075	0.043
Délai depuis la vaccination (jour): médiane [q1 - q3]	3 [3 - 4]		127 [72 - 180]		94 [43 - 147]			
Nombre de doses de vaccin contre la COVID-19 reçu au moment de l'hospitalisation							1.372	0.180
0	0		160	53,7%	1 804	47,7%	-1.352	0.119
1	74	13,3%	27	9,1%	360	9,5%	0.118	-0.016
2	376	67,4%	69	23,2%	1 141	30,2%	0.802	-0.160
3	108	19,4%	41	13,8%	473	12,5%	0.188	0.038
4	-	0,0%	1	0,3%	1	0,0%	-0.023	0.073
Habitudes de vie								
Addiction aux opiacés	2	0,4%	2	0,7%	24	0,6%	-0.039	0.004
Tabagisme	30	5,4%	33	11,1%	278	7,4%	-0.081	0.129
Troubles liés à la consommation d'alcool	14	2,5%	9	3,0%	71	1,9%	0.043	0.074
Comorbidités								
Cardiométaboliques								
Prise d'un traitement antihypertenseur	10	1,8%	21	7,0%	239	6,3%	-0.231	0.029
Antécédent de myocardite	14	2,5%	9	3,0%	247	6,5%	-0.195	-0.165
Diabète	4	0,7%	9	3,0%	68	1,8%	-0.097	0.080
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	6	1,1%	10	3,4%	42	1,1%	-0.003	0.152
Maladies coronaires	6	1,1%	10	3,4%	132	3,5%	-0.162	-0.008
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1	0,2%	1	0,3%	3	0,1%	0.028	0.056
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	3	0,5%	14	4,7%	138	3,7%	-0.219	0.052
Insuffisance cardiaque	3	0,5%	14	4,7%	84	2,2%	-0.145	0.136
Maladies valvulaires		0,0%	1	0,3%	28	0,7%	-0.122	-0.055

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Différence standardisée (post-vaccinale vs conventionnelle)	Différence standardisée (post-COVID-19 vs conventionnelle)
	558		298		3779			
AVC	1	0,2%	3	1,0%	22	0,6%	-0.065	0.048
Maladies respiratoires								
Maladies respiratoires chroniques	23	4,1%	24	8,1%	240	6,4%	-0.100	0.066
Embolies pulmonaires	-	0,0%	-	0,0%	11	0,3%	-0.076	-0.076
Cancer								
Cancer actif	-	0,0%	-	0,0%	53	1,4%	-0.169	-0.169
Cancer sous surveillance	4	0,7%	2	0,7%	16	0,4%	0.039	0.034
Autre								
Maladies autoimmunes	5	0,9%	15	5,0%	142	3,8%	-0.191	0.062
Prise de traitement anti-infectieux dans les 30 jours précédant l'hospitalisation	30	5,4%	69	23,2%	535	14,2%	-0.299	0.233
Antidépresseurs	14	2,5%	11	3,7%	119	3,1%	-0.039	0.030
Hypnotiques	2	0,4%	7	2,3%	33	0,9%	-0.066	0.117
Anxiolytiques	15	2,7%	12	4,0%	114	3,0%	-0.020	0.055
Sarcoïdose	-	0,0%	-	0,0%	15	0,4%	-0.089	-0.089
Dialyse chronique	-	0,0%	-	0,0%	1	0,0%	-0.023	-0.023
Transplantation rénale	-	0,0%	1	0,3%	-	0,0%	0	0.082

Tableau 3 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois.

	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19			Myocardites conventionnelles		
	n=558			n=298			n=3,779		
Critères de jugement clinique	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	18	3,2%	0.75 (0.40 - 1.42)	12	4,0%	1.07 (0.53 - 2.13)	220	5,8%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	15	2,7%	0.54 (0.27 - 1.05)	22	7,4%	1.01 (0.62 - 1.64)	277	7,3%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie**	6	1,1%	0.53 (0.07 - 4.28)	11	3,7%	1.23 (0.58 - 2.63)	132	3,5%	1
Hospitalisation toute cause	68	12,2%	0.69 (0.50 - 0.94)	63	21,1%	1.04 (0.73 - 1.48)	739	19,6%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-	4	1,3%	-	49	1,3%	1
Critère composite (1)	32	5,7%	0.55 (0.36 - 0.86)	36	12,1%	1.04 (0.70 - 1.52)	497	13,2%	1
Critère composite (2)	75	13,4%	0.64 (0.48 - 0.85)	76	25,5%	1.03 (0.75 - 1.40)	874	23,1%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

**Un infarctus est survenu chez 3/558 (0,5%) cas de myocardite post-vaccinale, 4/298 (1,3%) cas de myocardite post-COVID-19 et 56/3 779 (1,5%) de myocardite conventionnelle, des troubles du rythme cardiaque chez 3/558 (0,5%), 5/298 (1,7%) et 52/3,779 (1,4%) patients, et une insuffisance cardiaque chez 3/558 (0,5%), 7/298 (2,3%), et 45/3,779 (1,2%) patients, respectivement.

Tableau 4 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite (post-vaccinale ou conventionnelle) à 18 mois, en distinguant chez les myocardites post-vaccinales le type de vaccin ARNm reçu dans les 7 jours précédant.

	Myocardites post-vaccinales - vaccin BNT162b2			Myocardites post-vaccinales - vaccin mRNA-1273			Myocardites conventionnelles		
	n=409			n=149			n=3,779		
Critères de jugement clinique	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	16	3,9%	1.02 (0.46 - 2.24)	2	1,3%	-	220	5,8%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	10	2,4%	0.63 (0.25 - 1.55)	5	3,4%	0.30 (0.02 - 5.19)	277	7,3%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	5	1,2%	0.74 (0.06 - 9.83)	1	0,7%	-	132	3,5%	1
Hospitalisation toute cause	49	12,0%	0.74 (0.49 - 1.13)	19	12,8%	0.44 (0.22 - 0.89)	739	19,6%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-		0,0%	-	49	1,3%	1
Critère composite (1)	25	6,1%	0.68 (0.38 - 1.22)	7	4,7%	0.24 (0.05 - 1.18)	497	13,2%	1
Critère composite (2)	54	13,2%	0.69 (0.47 - 1.02)	21	14,1%	0.43 (0.22 - 0.83)	874	23,1%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Figure S1 : Digramme de flux

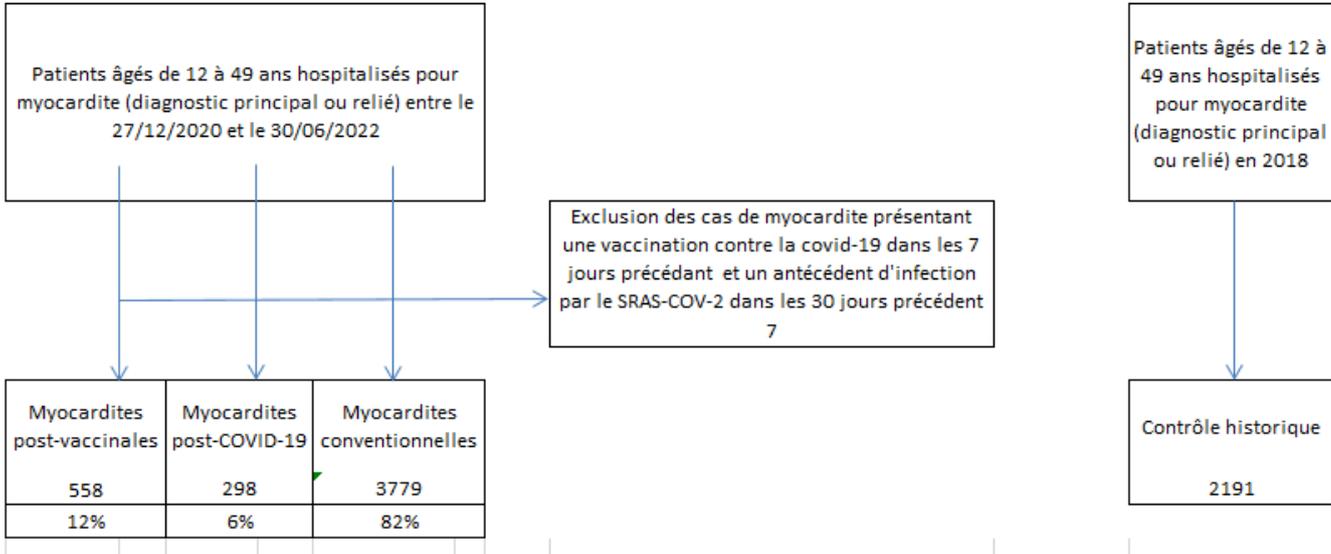


Tableau S1 : Association entre les critères de jugement clinique et les myocardites post-vaccinales selon la dose reçue, à 18 mois.

	Myocardites post-vaccinales - dose 1			Myocardites post-vaccinales - dose 2			Myocardites post-vaccinales - dose 3		
	n=74			n=376			n=108		
Critères de jugement clinique	n	%	wHR	n	%	wHR	n	%	wHR
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	6	8,1%	1.72 (0.10 - 29.61)	10	2,7%	1	2	1,9%	-
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	3	4,1%	-	10	2,7%	1	2	1,9%	-
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	1	1,4%	-	5	1,3%	1	0	0,0%	-
Hospitalisation toute cause	13	17,6%	1.12 (0.35 - 3.64)	45	12,0%	1	10	9,3%	1.41 (0.16 - 12.12)
Décès toute cause	0	0,0%	-	1	0,3%	1	0	0,0%	-
Critère composite (1)	9	12,2%	1.11 (0.19 - 6.63)	19	5,1%	1	4	3,7%	-
Critère composite (2)	15	20,3%	1.11 (0.37 - 3.37)	48	12,8%	1	12	11,1%	1.45 (0.26 - 8.00)

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Tableau S2 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois chez les individus sans antécédent de myocardite.

	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19			Myocardites conventionnelles		
	n=544			n=289			n=3 532		
Critères de jugement clinique	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	15	2,8%	0.69 (0.36 - 1.30)	11	3,8%	1.17 (0.56 - 2.44)	178	5,0%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	14	2,6%	0.53 (0.28 - 1.01)	22	7,6%	1.15 (0.69 - 1.93)	251	7,1%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	6	1,1%	0.56 (0.17 - 1.83)	11	3,8%	1.42 (0.66 - 3.04)	118	3,3%	1
Hospitalisation toute cause	63	11,6%	0.70 (0.51 - 0.96)	61	21,1%	1.13 (0.77 - 1.67)	657	18,6%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-	4	1,4%	-	46	1,3%	1
Critère composite (1)	28	5,1%	0.52 (0.34 - 0.79)	35	12,1%	1.15 (0.77 - 1.72)	434	12,3%	1
Critère composite (2)	69	12,7%	0.64 (0.47 - 0.87)	74	25,6%	1.12 (0.80 - 1.57)	780	22,1%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Tableau S3 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois en sortie d'hospitalisation.

Critères de jugement clinique	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19			Myocardites conventionnelles		
	n=558			n=294			n=3,762		
	n	%	aHR	n	%	aHR	n	%	aHR
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	19	3,4%	0.78 (0.42 - 1.47)	12	4,1%	1.05 (0.55 - 2.01)	220	5,8%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	12	2,2%	0.60 (0.30 - 1.18)	16	5,4%	1.01 (0.60 - 1.68)	207	5,5%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	7	1,3%	0.74 (0.12 - 4.68)	8	2,7%	1.07 (0.49 - 2.34)	104	2,8%	1
Hospitalisation toute cause	70	12,5%	0.70 (0.52 - 0.95)	62	21,1%	1.02 (0.72 - 1.43)	743	19,8%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-	0	0,0%	-	33	0,9%	1
Critère composite (1)	30	5,4%	0.62 (0.40 - 0.96)	26	8,8%	0.99 (0.66 - 1.48)	416	11,1%	1
Critère composite (2)	73	13,1%	0.66 (0.50 - 0.88)	67	22,8%	0.97 (0.72 - 1.32)	811	21,6%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Tableau S4 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en définissant les cas de myocardites post-vaccinales comme ayant reçu une vaccination ARNm contre la COVID-19 dans les 30 jours précédents.

Critères de jugement clinique	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19			Myocardites conventionnelles		
	n=902			n=298			n=3,435		
	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	34	3,8%	0.77 (0.54 - 1.11)	12	4,0%	1.02 (0.51 - 2.04)	204	5,9%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	43	4,8%	0.94 (0.65 - 1.36)	22	7,4%	1.02 (0.62 - 1.68)	249	7,2%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	20	2,2%	0.93 (0.56 - 1.56)	11	3,7%	1.22 (0.58 - 2.58)	118	3,4%	1
Hospitalisation toute cause	133	14,7%	0.91 (0.74 - 1.12)	63	21,1%	1.03 (0.73 - 1.44)	674	19,6%	1
Décès toute cause	5	0,6%	0.82 (0.08 - 8.92)	4	1,3%	-	45	1,3%	1
Critère composite (1)	75	8,3%	0.84 (0.64 - 1.09)	36	12,1%	1.02 (0.69 - 1.53)	454	13,2%	1
Critère composite (2)	151	16,7%	0.89 (0.73 - 1.08)	76	25,5%	1.01 (0.75 - 1.38)	798	23,2%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'évènements était rare (< 5).

Tableau S5 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardite en périodes pandémique et pré-pandémique.

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Myocardites historiques (2018)	
	558		298		3779		2191	
Durée du séjour hospitalier								
Moyenne (écart-type)	4,1 (2,4)		8,2 (14,3)		4,9 (6,1)		4,9 (5,5)	
Médiane [q1 - q3]	4 [3 - 5]		5 [3 - 8]		4 [3 - 6]		4 [3 - 5]	
Caractéristiques socio-démographiques								
Age (année) - moyenne (écart-type)	25.9 (8.6)		31.0 (10.9)		28.3 (9.4)		29.6 (9.5)	
Age								
12 - 17	61	10,9%	42	14,1%	390	10,3%	154	7,0%
18 - 24	247	44,3%	57	19,1%	1 221	32,3%	670	30,6%
25 - 29	86	15,4%	31	10,4%	644	17,0%	347	15,8%
30 - 39	114	20,4%	92	30,9%	932	24,7%	600	27,4%
40 - 49	50	9,0%	76	25,5%	592	15,7%	420	19,2%
Genre								
Homme	467	84%	199	67%	2 969	79%	1 714	78%
Femme	91	16%	99	33%	810	21%	477	22%
Région								
Ile de France	81	14,5%	77	25,8%	831	22,0%	494	22,5%
Grand Est	52	9,3%	18	6,0%	257	6,8%	160	7,3%
Hauts-de-France	50	9,0%	23	7,7%	286	7,6%	202	9,2%
Auvergne-Rhône-Alpes	77	13,8%	33	11,1%	469	12,4%	263	12,0%
Bourgogne-Franche-Comté	29	5,2%	8	2,7%	151	4,0%	78	3,6%
Centre-Val-de-Loire	23	4,1%	9	3,0%	172	4,6%	81	3,7%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	38	6,8%	24	8,1%	326	8,6%	169	7,7%
Occitanie	61	10,9%	20	6,7%	346	9,2%	217	9,9%
Nouvelle-Aquitaine	58	10,4%	23	7,7%	302	8,0%	172	7,9%
Normandie	28	5,0%	16	5,4%	199	5,3%	120	5,5%
Pays de la Loire	31	5,6%	12	4,0%	221	5,8%	114	5,2%
Bretagne	24	4,3%	8	2,7%	130	3,4%	75	3,4%
Corse	2	0,4%	3	1,0%	28	0,7%	15	0,7%
DOM	4	0,7%	24	8,1%	61	1,6%	31	1,4%
Indice de défavorisation sociale (quintile)								

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Myocardites historiques (2018)	
	558		298		3779		2191	
1 (moins défavorisé)	105	18,8%	58	19,5%	770	20,4%	451	20,6%
2	109	19,5%	43	14,4%	775	20,5%	498	22,7%
3	122	21,9%	57	19,1%	727	19,2%	422	19,3%
4	109	19,5%	57	19,1%	691	18,3%	383	17,5%
5 (plus défavorisé)	104	18,6%	52	17,4%	689	18,2%	372	17,0%
DOM	4	0,7%	24	8,1%	61	1,6%	31	1,4%
Inconnu	5	0,9%	7	2,3%	66	1,7%	34	1,6%
Délai depuis la vaccination (jour): médiane [q1 - q3]	3 [3 - 4]		127 [72 - 180]		94 [43 - 147]			
Nombre de doses de vaccin contre la COVID-19 reçu au moment de l'hospitalisation								
0			160	53,7%	1 804	47,7%	2 176	99,3%
1	74	13,3%	27	9,1%	360	9,5%		0,0%
2	376	67,4%	69	23,2%	1 141	30,2%		0,0%
3	108	19,4%	41	13,8%	473	12,5%		0,0%
4		0,0%	1	0,3%	1	0,0%		0,0%
Habitudes de vie								
Addiction aux opiacés	2	0,4%	2	0,7%	24	0,6%	13	0,6%
Tabagisme	30	5,4%	33	11,1%	278	7,4%	108	4,9%
Troubles liés à la consommation d'alcool	14	2,5%	9	3,0%	71	1,9%	44	2,0%
Comorbidités								
Cardiométaboliques								
Prise d'un traitement antihypertenseur	10	1,8%	21	7,0%	239	6,3%	142	6,5%
Antécédent de myocardite	14	2,5%	9	3,0%	247	6,5%	105	4,8%
Diabète	4	0,7%	9	3,0%	68	1,8%	26	1,2%
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	6	1,1%	10	3,4%	42	1,1%	38	1,7%
Maladies coronaires	6	1,1%	10	3,4%	132	3,5%	105	4,8%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1	0,2%	1	0,3%	3	0,1%	3	0,1%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	3	0,5%	14	4,7%	138	3,7%	66	3,0%
Insuffisance cardiaque	3	0,5%	14	4,7%	84	2,2%	51	2,3%
Maladies valvulaires		0,0%	1	0,3%	28	0,7%	14	0,6%
AVC	1	0,2%	3	1,0%	22	0,6%	8	0,4%
Maladies respiratoires								
Maladies respiratoires chroniques	23	4,1%	24	8,1%	240	6,4%	116	5,3%
Embolies pulmonaires		0,0%	-	0,0%	11	0,3%	8	0,4%
Cancer								
Cancer actif		0,0%	-	0,0%	53	1,4%	17	0,8%

	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		Myocardites historiques (2018)	
	558		298		3779		2191	
Cancer sous surveillance	4	0,7%	2	0,7%	16	0,4%	11	0,5%
Autre								
Maladies autoimmunes	5	0,9%	15	5,0%	142	3,8%	76	3,5%
Prise de traitement anti-infectieux dans les 30 jours précédant l'hospitalisation	30	5,4%	69	23,2%	535	14,2%	369	16,8%
Antidépresseurs	14	2,5%	11	3,7%	119	3,1%	63	2,9%
Hypnotiques	2	0,4%	7	2,3%	33	0,9%	22	1,0%
Anxiolytiques	15	2,7%	12	4,0%	114	3,0%	68	3,1%
Sarcoïdose		0,0%	-	0,0%	15	0,4%	6	0,3%
Dialyse chronique		0,0%	-	0,0%	1	0,0%	3	0,1%
Transplantation rénale		0,0%	1	0,3%	-	0,0%	2	0,1%

Tableau S6 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en prenant les myocardites historiques (2018) comme groupe de référence.

Critères de jugement clinique	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19			Myocardites conventionnelles			Myocardites historiques (2018)		
	n=558			n=298			n=3,779			n=2,191		
	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	18	3,2%	0.86 (0.42 - 1.75)	12	4,0%	1.18 (0.57 - 2.45)	220	5,8%	1.10 (0.92 - 1.32)	109	5,0%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	15	2,7%	0.61 (0.31 - 1.20)	22	7,4%	1.03 (0.63 - 1.69)	277	7,3%	1.06 (0.91 - 1.23)	162	7,4%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	6	1,1%	0.55 (0.07 - 4.52)	11	3,7%	1.39 (0.65 - 2.97)	132	3,5%	1.10 (0.87 - 1.38)	70	3,2%	1
Hospitalisation toute cause	68	12,2%	0.65 (0.47 - 0.91)	63	21,1%	0.95 (0.70 - 1.31)	739	19,6%	0.94 (0.86 - 1.03)	445	20,3%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-	4	1,3%	-	49	1,3%	0.86 (0.60 - 1.24)	30	1,4%	1
Critère composite (1)	32	5,7%	0.65 (0.40 - 1.05)	36	12,1%	1.10 (0.75 - 1.62)	497	13,2%	1.07 (0.96 - 1.20)	273	12,5%	1
Critère composite (2)	75	13,4%	0.65 (0.48 - 0.89)	76	25,5%	0.99 (0.75 - 1.32)	874	23,1%	1.00 (0.91 - 1.09)	508	23,2%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Tableau S7 : Caractéristiques à l'inclusion des cas de myocardite post-COVID-19 en distinguant les individus préalablement vaccinés contre la COVID-19 des non vaccinés.

	Myocardites post-COVID-19		Myocardites post-COVID-19 – non vaccinées		Myocardites post-COVID-19 – vaccinées		Différence standardisée
	298		160		138		
Durée du séjour hospitalier							
Moyenne (écart-type)	8,2 (14,3)		10,8 (18,8)		5,1 (4,2)		-0.422
Médiane [q1 - q3]	5 [3 - 8]		7 [4 - 11]		4 [3 - 6]		
Caractéristiques socio-démographiques							
Age (année) - moyenne (écart-type)	31.0 (10.9)		30.0 (11.4)		32.1 (10.2)		0.192
Age							0.449
12 - 17	42	14,1%	33	20,6%	9	6,5%	-0.421
18 - 24	57	19,1%	25	15,6%	32	23,2%	0.192
25 - 29	31	10,4%	18	11,3%	13	9,4%	-0.060
30 - 39	92	30,9%	46	28,8%	46	33,3%	0.099
40 - 49	76	25,5%	38	23,8%	38	27,5%	0.087
Genre							-0.148
Homme	199	67%	112	70%	87	63%	-0.148
Femme	99	33%	48	30%	51	37%	0.148
Région							0.581
Ile de France	77	25,8%	49	30,6%	28	20,3%	-0.239
Grand Est	18	6,0%	9	5,6%	9	6,5%	0.038
Hauts-de-France	23	7,7%	8	5,0%	15	10,9%	0.218
Auvergne-Rhône-Alpes	33	11,1%	14	8,8%	19	13,8%	0.159
Bourgogne-Franche-Comté	8	2,7%	6	3,8%	2	1,4%	-0.145
Centre-Val-de-Loire	9	3,0%	4	2,5%	5	3,6%	0.065
Provence-Alpes-Côte d'Azur	24	8,1%	13	8,1%	11	8,0%	-0.006
Occitanie	20	6,7%	8	5,0%	12	8,7%	0.147
Nouvelle-Aquitaine	23	7,7%	10	6,3%	13	9,4%	0.118
Normandie	16	5,4%	8	5,0%	8	5,8%	0.035
Pays de la Loire	12	4,0%	8	5,0%	4	2,9%	-0.108
Bretagne	8	2,7%	2	1,3%	6	4,3%	0.189
Corse	3	1,0%	3	1,9%		0,0%	-0.195

DOM	24	8,1%	18	11,3%	6	4,3%	-0.260
Indice de défavorisation sociale (quintile)							0.300
1 (moins défavorisé)	58	19,5%	26	16,3%	32	23,2%	0.175
2	43	14,4%	22	13,8%	21	15,2%	0.042
3	57	19,1%	31	19,4%	26	18,8%	-0.014
4	57	19,1%	31	19,4%	26	18,8%	-0.014
5 (plus défavorisé)	52	17,4%	28	17,5%	24	17,4%	-0.003
DOM	24	8,1%	18	11,3%	6	4,3%	-0.260
Inconnu	7	2,3%	4	2,5%	3	2,2%	-0.022
Délai depuis la vaccination (jour): médiane [q1 - q3]	127 [72 - 180]			127 [72 - 180]			
Nombre de doses de vaccin contre la COVID-19 reçu au moment de l'hospitalisation							1.372
0	160	53,7%	160	100%		0,0%	
1	27	9,1%		0,0%	27	19,6%	
2	69	23,2%		0,0%	69	50,0%	
3	41	13,8%		0,0%	41	29,7%	
4	1	0,3%		0,0%	1	0,7%	
Habitudes de vie							
Addiction aux opiacés	2	0,7%	1	0,6%	1	0,7%	0.012
Tabagisme	33	11,1%	13	8,1%	20	14,5%	0.202
Troubles liés à la consommation d'alcool	9	3,0%	6	3,8%	3	2,2%	-0.093
Comorbidités							
Cardiométaboliques							
Prise d'un traitement antihypertenseur	21	7,0%	11	6,9%	10	7,2%	0.015
Antécédent de myocardite	9	3,0%	4	2,5%	5	3,6%	0.065
Diabète	9	3,0%	7	4,4%	2	1,4%	-0.175
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	10	3,4%	6	3,8%	4	2,9%	-0.048
Maladies coronaires	10	3,4%	4	2,5%	6	4,3%	0.102
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1	0,3%	1	0,6%	-	0,0%	-0.112
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	14	4,7%	8	5,0%	6	4,3%	-0.031
Insuffisance cardiaque	14	4,7%	14	8,8%	-	0,0%	-0.438
Maladies valvulaires	1	0,3%	-	0,0%	1	0,7%	0.121
AVC	3	1,0%	2	1,3%	1	0,7%	-0.053
Maladies respiratoires							
Maladies respiratoires chroniques	24	8,1%	12	7,5%	12	8,7%	0.044
Embolies pulmonaires	-	0,0%		0,0%		0,0%	
Cancer							
Cancer actif	-	0,0%		0,0%		0,0%	

Cancer sous surveillance	2	0,7%	-	0,0%	2	1,4%	0.172
Autre							
Maladies autoimmunes	15	5,0%	9	5,6%	6	4,3%	-0.059
Prise de traitement anti-infectieux dans les 30 jours précédant l'hospitalisation	69	23,2%	45	28,1%	24	17,4%	-0.258
Antidépresseurs	11	3,7%	3	1,9%	8	5,8%	0.205
Hypnotiques	7	2,3%	3	1,9%	4	2,9%	0.067
Anxiolytiques	12	4,0%	5	3,1%	7	5,1%	0.098
Sarcoïdose	-	0,0%		0,0%		0,0%	
Dialyse chronique	-	0,0%		0,0%		0,0%	
Transplantation rénale	1	0,3%	-	0,0%	1	0,7%	0.121

Tableau S8 : Association entre les critères de jugement clinique et le type de myocardite à 18 mois, en distinguant cas de myocardites post-COVID-19 préalablement vaccinés contre la COVID-19 des non vaccinés.

Critères de jugement clinique	Myocardites post-vaccinales			Myocardites post-COVID-19 - non vaccinées			Myocardites post-COVID-19 - vaccinées			Myocardites conventionnelles		
	n=558			n=160			n=138			n=3,779		
	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*	n	%	wHR*
Ré-hospitalisation pour myo-péricardite	18	3,2%	0.75 (0.15 - 3.75)	3	1,9%	-	9	6,5%	1.95 (0.60 - 6.38)	220	5,8%	1
Événement cardiovasculaire (hors myo-péricardite)	15	2,7%	0.54 (0.27 - 1.09)	13	8,1%	1.10 (0.32 - 3.81)	9	6,5%	0.76 (0.29 - 1.98)	277	7,3%	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiomyopathie	6	1,1%	0.53 (0.08 - 3.41)	7	4,4%	1.51 (0.30 - 7.62)	4	2,9%	-	132	3,5%	1
Hospitalisation toute cause	68	12,2%	0.68 (0.45 - 1.04)	33	20,6%	0.89 (0.38 - 2.12)	30	21,7%	1.22 (0.75 - 1.97)	739	19,6%	1
Décès toute cause	1	0,2%	-	3	1,9%	-	1	0,7%	-	49	1,3%	1
Critère composite (1)	32	5,7%	0.55 (0.33 - 0.93)	19	11,9%	1.06 (0.29 - 3.86)	17	12,3%	1.23 (0.64 - 2.39)	497	13,2%	1
Critère composite (2)	75	13,4%	0.64 (0.43 - 0.94)	41	25,6%	0.98 (0.46 - 2.09)	35	25,4%	1.14 (0.74 - 1.75)	874	23,1%	1

(1) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire ou décès toute cause

(2) Ré-hospitalisation pour myo-péricardite, autre événement cardiovasculaire, hospitalisation toute cause avec au moins 1 nuitée ou décès toute cause

*Modèle de Cox pondérés afin de standardiser les comparaisons sur les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités (décrites en Table 2) des cas de myocardites conventionnelles. Les associations n'ont pas été estimées lorsque le nombre d'événements était rare (< 5).

Tableau S9 : Description longitudinale des actes diagnostiques et des traitements dispensés au cours du suivi par type de myocardite.

	Délai	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		p-value
		n	%	n	%	n	%	
Actes diagnostic								
Imagerie cardiaque	A 3 mois	460	82,4	253	86,1	3148	83,7	0,40
	Entre 3 et 6 mois	288	51,6	133	45,2	1970	52,4	0,06
	Entre 6 et 12 mois	258	46,2	161	54,8	1696	45,1	0,01
	Entre 12 et 18 mois	170	30,5	99	34,0	1112	29,8	0,03
ECG	A 3 mois	213	38,2	122	41,5	1564	41,6	0,31
	Entre 3 et 6 mois	107	19,2	43	14,6	778	20,7	0,04
	Entre 6 et 12 mois	109	19,5	81	27,6	844	22,4	0,03
	Entre 12 et 18 mois	84	15,1	56	19,2	552	14,8	0,09
Holter moniteur	A 3 mois	67	12,0	47	16,0	498	13,2	0,26
	Entre 3 et 6 mois	71	12,7	36	12,2	440	11,7	0,76
	Entre 6 et 12 mois	67	12,0	38	12,9	339	9,0	0,01
	Entre 12 et 18 mois	30	5,4	20	6,9	198	5,3	0,70
ECG continu	A 3 mois	75	13,4	36	12,2	401	10,7	0,12
	Entre 3 et 6 mois	7	1,3	4	1,4	48	1,3	0,99
	Entre 6 et 12 mois	7	1,3	8	2,7	74	2,0	0,31
	Entre 12 et 18 mois	5	0,9	7	2,4	41	1,1	0,19
Echographie cardiaque	A 3 mois	297	53,2	163	55,4	2010	53,4	0,79
	Entre 3 et 6 mois	162	29,0	79	26,9	1078	28,7	0,78
	Entre 6 et 12 mois	126	22,6	95	32,3	950	25,3	0,01
	Entre 12 et 18 mois	99	17,7	61	21,0	664	17,8	0,26
IRM	A 3 mois	237	42,5	113	38,4	1569	41,7	0,50
	Entre 3 et 6 mois	114	20,4	58	19,7	833	22,1	0,45
	Entre 6 et 12 mois	112	20,1	60	20,4	590	15,7	0,01
	Entre 12 et 18 mois	38	6,8	18	6,2	246	6,6	0,41
Examens du réseau coronaire	A 3 mois	22	3,9	30	10,2	284	7,6	0,00
	Entre 3 et 6 mois	9	1,6	3	1,0	45	1,2	0,67
	Entre 6 et 12 mois	6	1,1	5	1,7	63	1,7	0,57
	Entre 12 et 18 mois	8	1,4	5	1,7	44	1,2	0,54
Coronarographie	A 3 mois	3	0,5	6	2,0	69	1,8	0,08
	Entre 3 et 6 mois	2	0,4	1	0,3	7	0,2	0,64
	Entre 6 et 12 mois			2	0,7	13	0,4	0,22
	Entre 12 et 18 mois	2	0,4	1	0,3	10	0,3	0,51
Scanner	A 3 mois	19	3,4	25	8,5	223	5,9	0,01
	Entre 3 et 6 mois	8	1,4	2	0,7	39	1,0	0,56
	Entre 6 et 12 mois	6	1,1	3	1,0	50	1,3	0,81
	Entre 12 et 18 mois	6	1,1	4	1,4	36	1,0	0,75
Biopsie	A 3 mois	1	0,2	2	0,7	17	0,5	0,53
	Entre 3 et 6 mois	1	0,2			9	0,2	0,68
	Entre 6 et 12 mois			1	0,3	15	0,4	0,33
	Entre 12 et 18 mois					8	0,2	0,40
Test d'effort	A 3 mois	57	10,2	33	11,2	375	10,0	0,78
	Entre 3 et 6 mois	92	16,5	50	17,0	623	16,6	0,98
	Entre 6 et 12 mois	85	15,2	54	18,4	485	12,9	0,01
	Entre 12 et 18 mois	30	5,4	15	5,2	204	5,5	0,54
Consultation avec un cardiologue	A 3 mois	149	26,7	73	24,8	1085	28,8	0,22
	Entre 3 et 6 mois	96	17,2	52	17,7	637	16,9	0,94

	Délai	Myocardites post-vaccinales		Myocardites post-COVID-19		Myocardites conventionnelles		p-value
		n	%	n	%	n	%	
Dosage de la troponine	Entre 6 et 12 mois	72	12,9	54	18,4	605	16,1	0,08
	Entre 12 et 18 mois	44	7,9	31	10,7	387	10,4	0,61
	A 3 mois	223	40,0	111	37,8	1435	38,1	0,70
	Entre 3 et 6 mois	51	9,1	34	11,6	530	14,1	0,00
	Entre 6 et 12 mois	57	10,2	55	18,7	570	15,2	0,00
	Entre 12 et 18 mois	42	7,5	31	10,7	387	10,4	0,64
Traitement médicamenteux								
Traitement médicamenteux cardiovasculaire	A 3 mois	431	77,2	217	73,8	2867	76,2	0,53
	Entre 3 et 6 mois	192	34,4	122	41,5	1330	35,4	0,09
	Entre 6 et 12 mois	120	21,5	98	33,3	986	26,2	0,00
	Entre 12 et 18 mois	67	12,0	71	24,4	664	17,8	0,02
Bêtabloquant	A 3 mois	379	67,9	189	64,3	2552	67,8	0,45
	Entre 3 et 6 mois	165	29,6	102	34,7	1133	30,1	0,24
	Entre 6 et 12 mois	98	17,6	82	27,9	822	21,9	0,00
	Entre 12 et 18 mois	53	9,5	59	20,3	529	14,2	0,02
Médicament agissant sur le système rénine angiotensine	A 3 mois	269	48,2	141	48,0	1871	49,7	0,70
	Entre 3 et 6 mois	132	23,7	87	29,6	880	23,4	0,06
	Entre 6 et 12 mois	76	13,6	65	22,1	633	16,8	0,01
	Entre 12 et 18 mois	39	7,0	46	15,8	410	11,0	0,03
Immunosuppresseur	A 3 mois	2	0,4	5	1,7	104	2,8	0,00
	Entre 3 et 6 mois	4	0,7	9	3,1	114	3,0	0,01
	Entre 6 et 12 mois	4	0,7	12	4,1	117	3,1	0,00
	Entre 12 et 18 mois	4	0,7	13	4,5	118	3,2	0,01
Immunoglobuline	A 3 mois			2	0,7	12	0,3	0,21
	Entre 3 et 6 mois	1	0,2			8	0,2	0,73
	Entre 6 et 12 mois	1	0,2	1	0,3	10	0,3	0,90
	Entre 12 et 18 mois			1	0,3	13	0,4	0,43
Co-traitement par aspirine à forte dose et par un autre AINS	A 3 mois	11	2,0	3	1,0	84	2,2	0,37
	Entre 3 et 6 mois			1	0,3	18	0,5	0,25
	Entre 6 et 12 mois	2	0,4	6	2,0	20	0,5	0,00
	Entre 12 et 18 mois	4	0,7	1	0,3	8	0,2	0,07
Colchicine	A 3 mois	153	27,4	68	23,1	1117	29,7	0,04
	Entre 3 et 6 mois	31	5,6	15	5,1	234	6,2	0,64
	Entre 6 et 12 mois	19	3,4	16	5,4	156	4,2	0,36
	Entre 12 et 18 mois	12	2,2	6	2,1	103	2,8	0,37
Statine	A 3 mois	19	3,4	18	6,1	162	4,3	0,18
	Entre 3 et 6 mois	10	1,8	13	4,4	106	2,8	0,08
	Entre 6 et 12 mois	9	1,6	17	5,8	112	3,0	0,00
	Entre 12 et 18 mois	6	1,1	19	6,5	104	2,8	0,00