

Données de pharmaco-épidémiologie

PUBLIÉ LE 09/12/2021 - MIS À JOUR LE 28/11/2025

Epi-Phare a réalisé des études de pharmaco-épidémiologie qui permettent de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France. Des travaux spécifiques à certaines catégories de la population ont également été mis en place, comme les personnes âgées et/ou hébergées en Ehpad, les personnes atteintes de comorbidités exposant à un risque accru de forme grave du Covid-19, les femmes enceintes et les jeunes adultes. Les informations issues de ces études basées sur une approche populationnelle comparative sont complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance.

Depuis le lancement de la campagne de vaccination en France chez les personnes âgées de plus de 75 ans et au fur et à mesure de son déploiement en population générale, la pharmacovigilance a rapporté des signaux d'événements indésirables, notamment des risques d'évènements cardiovasculaires graves pour le vaccin Comirnaty (hypertension artérielle et troubles cardiovasculaires, thromboemboliques et hémorragiques) et des risques de myocardites et péricardites avec les vaccins à ARN messager (Comirnaty et Spikevax).

Sur la base de ces signaux, Epi-Phare a réalisé plusieurs études pour évaluer ces risques en vie réelle dans les populations concernées par la vaccination.

Une première étude de pharmaco-épidémiologie a permis d'évaluer le risque à court terme d'hospitalisation pour infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et embolie pulmonaire après le vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech) chez les personnes âgées de 75 ans et plus. À partir des données du SNDS, près de 3,9 millions de personnes âgées de 75 ans ou plus qui avaient reçu au moins 1 dose du vaccin Comirnaty au 30 avril 2021 ont été identifiées, dont 3,2 millions avaient reçu 2 doses.

Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'une association entre le vaccin Comirnaty et la survenue d'événements cardiovasculaires graves dans les 14 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, quelle que soit la période post-vaccinale considérée (de 1 à 14 jours après la 1ère et la 2ème dose).

Dans une seconde étude portant sur 46,5 millions d'adultes âgés de moins de 75 ans en France, aucune association entre le vaccin Comirnaty ou Spikevax et les événements cardiovasculaires graves n'a pu être mise en évidence.

Une association a cependant été trouvée entre la première dose du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) et l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire dans la deuxième semaine après la vaccination.

De même, une association entre la première dose des vaccins Jcovden (Janssen) et Vaxzevria et l'infarctus du myocarde au cours de la deuxième semaine après l'injection n'a pu être exclue. La première dose du vaccin Vaxzevria a également été associée à un risque plus élevé d'embolie pulmonaire au cours de la deuxième semaine suivant l'injection.

Ces deux premières études ont ainsi confirmé la sécurité des vaccins à ARNm par rapport au risque d'événements cardiovasculaires graves chez les adultes, et ont rapporté que les vaccins à adénovirus semblent être associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire chez les adultes dans les deux semaines suivant l'injection.

Une étude complémentaire réalisée après la commercialisation des vaccins bivalents a par ailleurs montré une absence d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, ni des quatre événements combinés dans les 21 jours suivant l'administration d'un vaccin bivalent Comirnaty en comparaison avec l'administration du vaccin monovalent.

Outre les événements cardiovasculaires graves chez les adultes, le dispositif de pharmacovigilance a signalé un risque accru de myocardite et de péricardite avec les vaccins à ARNm, principalement après la deuxième dose chez les jeunes hommes. Les myocardites (inflammation du muscle cardiaque) et les péricardites (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) sont causées, la plupart du temps, par une infection virale comme le Covid-19 et surviennent plutôt chez des hommes jeunes. Dans la majorité des cas, l'état de santé des patients s'améliore de lui-même ou à l'aide d'un traitement.

À une période où la campagne de vaccination n'était pas encore largement déployée en France, Epi-Phare a donc initié une étude de pharmaco-épidémiologie afin d'évaluer l'association entre les vaccins ARNm et le risque de myocardite et de péricardite chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. Dans cette étude, 1 612 cas de myocardite et 1 613 cas de péricardite survenus en France entre le 12 mai 2021 et le 31 octobre 2021 ont été analysés.

Une augmentation des risques de myocardite et de péricardite a été constatée dans la première semaine après la vaccination, et particulièrement après la deuxième dose (risque multiplié par 8,1 avec le vaccin Comirnaty et par 30 avec le vaccin Spikevax). Les associations les plus importantes ont été observées pour la myocardite après la vaccination avec le vaccin Spikevax chez les personnes âgées de 18 à 24 ans.

Cette étude a également relevé que les myocardites et péricardites post-vaccinales restent toutefois des évènements rares et d'évolution clinique favorable. Suite à ces résultats, la Haute autorité de santé (HAS), qui évalue les produits de santé d'un point de vue médico-économique et établit des recommandations de bonnes pratiques, a décidé de donner la priorité au vaccin Spikevax pour les personnes âgées de 30 ans et plus.

Dans une autre étude, Epi-Phare s'est intéressé au risque de myocardite après la dose de rappel (troisième dose) par un vaccin à ARNm et selon le délai entre les différentes doses.

À partir d'une cohorte constituée de 4 890 cas de myocardite chez des personnes âgées de 12 ans ou plus, admises dans les hôpitaux français entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022, ainsi que de 48 900 témoins, cette étude a montré l'existence d'un risque de myocardite après la première dose de rappel (troisième dose), ce risque étant plus faible qu'après la deuxième dose et diminuant avec l'allongement du délai entre les doses successives.

Dans le détail, l'excès de cas de myocardites associé à la troisième dose est estimé globalement à 0,25 cas pour 100 000 doses du vaccin Comirnaty et 0,29 cas pour 100 000 doses du vaccin Spikevax , correspondant à 1 cas de myocardite attribuable à la vaccination pour l'administration de 398 000 troisièmes doses de Comirnaty et de 340 000 troisièmes doses de Spikevax. Les excès de cas les plus importants ont été observés chez hommes de moins de 30 ans, avec un maximum de 1,2 cas pour 100 000 troisièmes doses de Comirnaty, ce qui correspond à 1 cas de myocardite pour 87 000 troisièmes doses. Le risque de myocardite est augmenté au cours de la première semaine suivant l'administration de la troisième dose des vaccins Comirnaty et Spikevax, mais avec un risque moindre pour la troisième dose par rapport à la deuxième. Pour les deux vaccins Comirnaty et Spikevax, le risque de myocardite associé aux deuxième et troisième doses diminue avec l'allongement du délai entre les doses successives.

Cette étude montre ainsi que le risque de myocardite est augmenté pour la première dose de rappel (troisième dose). Ce risque augmenté après la première dose de rappel l'est de façon moins marquée qu'après la deuxième dose, et il diminue avec l'allongement de la durée entre les doses. Comme précédemment, cette étude a montré que les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des évènements peu fréquents au regard du nombre de personnes vaccinées.

Dans une troisième étude sur ce risque, Epi-Phare a comparé les complications cardiovasculaires à 18 mois de la myocardite suite à la vaccination ARNm contre le Covid-19 et celles des autres types de myocardite.

Au total, 4 635 personnes âgées de 12 à 49 ans ont été hospitalisées en France pour une myocardite entre le 27/12/2020 et le 30/06/2022 : 558 pour une myocardite post-vaccinale (consécutive à une vaccination dans les 7 jours précédant), 298 pour une myocardite post-Covid-19 (consécutive à une infection par le SARS-CoV-2 dans les 30 jours précédant) et 3 779 pour une myocardite conventionnelle. Leurs complications cardiovasculaires et leur prise en charge au cours des 18 mois suivant l'admission à l'hôpital ont été étudiés.

Cette étude montre que les patients atteints de myocardite attribuable à la vaccination ARNm contre le 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, principalement de jeunes hommes en bonne santé, pouvaient nécessiter une prise en charge médicale jusqu'à plusieurs mois après leur sortie d'hospitalisation.

Dans le cadre de la surveillance des vaccins contre le Covid-19, l'analyse des signalements de syndromes de Guillain-Barré a conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à ajouter une mise en garde en 2021 dans les notices des vaccins Vaxzevria (AstraZeneca) et Jcovden (Janssen).

Dans ce contexte, Epi-Phare a réalisé une étude pour mesurer le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré associé aux différents vaccins contre le Covid-19.

Entre le 27 décembre 2020 et le 20 mai 2022, un total de 2 229 personnes de 12 ans et plus vaccinées et non vaccinées ont été hospitalisées pour un syndrome de Guillain-Barré en France.

Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré a été observée au cours des 42 jours suivant la première dose de vaccin Vaxzevria (risque 2,5 fois plus élevé) et la dose unique de Jcovden (risque 2,4 fois plus élevé) comparé aux périodes précédant ou suivant ces 42 jours. Ces sur risques se traduisent par un nombre de cas excédentaires de syndrome de Guillain-Barré attribuables au vaccin Vaxzevria estimé à 6,5 cas par million de personnes ayant reçu une première dose et à 5,7 cas par million de personnes ayant reçu le vaccin Jcvoden.

Les résultats pris dans leur ensemble ne fournissent pas d'argument tangible en faveur d'un risque augmenté de syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant l'administration des vaccins à ARNm, qu'ils soient utilisés en primo-vaccination ou en rappel. Dans les analyses détaillées, une augmentation du risque a été retrouvée, mais de façon isolée pour la deuxième dose de primo-vaccination du vaccin Spikevax (Moderna) parmi les personnes âgées de 12 à 49 ans, et dans une moindre mesure qu'après les vaccins à adénovirus (excès de 2,2 cas par million).

Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre le Covid-19, des cas de troubles menstruels, comme un retard de règles, l'absence de règles et des saignements menstruels anormalement abondants, ont été déclarés notamment sur le portail de signalements des effets indésirables. Le comité de suivi de l'ANSM avec le réseau des CRPV a conclu en juillet 2021 qu'il s'agissait d'un signal potentiel pour les vaccins à ARNm. Cette information a été partagée à l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'ANSM a également organisé en juin 2022 une réunion avec des représentants d'associations de patients et de professionnels de santé qui a permis de renforcer l'information des femmes et de rappeler l'importance de la déclaration.

Au niveau européen, les saignements menstruels abondants ont été considérés comme un effet indésirable des vaccins à ARNm Comirnaty et Spikevax par l'EMA en octobre 2022 suite à l'évaluation des données de pharmacovigilance, notamment celles partagées par l'ANSM. Ces troubles ont ensuite été ajoutés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices de ces deux vaccins.

C'est dans ce contexte qu'Epi-Phare a réalisé une étude cas-témoins à partir des données du Système national des données de santé (SNDS) couplé au Système d'information vaccin Covid (VAC-SI) pour mesurer le risque de saignements menstruels abondants après une vaccination contre le Covid-19 à l'échelle de l'ensemble de la population en France. L'étude a porté exclusivement sur les cas de saignements menstruels abondants ayant fait l'objet d'une prise en charge hospitalière : seuls ceux-ci sont identifiables à partir des informations disponibles dans le SNDS.

En comparaison avec les femmes non vaccinées, **le risque de saignements menstruels abondants nécessitant**

une prise en charge à l'hôpital était augmenté de 20 % pour les femmes dont la dernière dose reçue était une dose de primovaccination administrée dans les 1 à 3 mois précédents. En revanche, ce risque n'était pas augmenté pour les femmes dont la dernière dose reçue était une dose de primovaccination datant de plus de 3 mois ou une dose de rappel.

Bien que les vaccins à ARNm contre le Covid-19 soient largement recommandés pendant la grossesse, les données concernant leur sécurité pour le fœtus durant la période tératogène restent limitées. C'est pourquoi Epi-Phare a évalué l'association entre une exposition à ces vaccins au cours du premier trimestre de grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (MCM).

L'étude a porté sur 527 564 nouveau-nés vivants en France issus de grossesses débutées entre le 1er avril 2021 et le 31 janvier 2022, parmi lesquels 130 338 (24,7 %) avaient été exposés à au moins une dose de vaccin au cours du premier trimestre de grossesse.

La prévalence des MCM était de 176,6 pour 10 000 (2 302 nouveau-nés) parmi les exposés et de 179,4 pour 10 000 (7 128 nouveau-nés) parmi les non-exposés. **Aucune association n'a été mise en évidence entre une exposition aux vaccins à ARNm contre le Covid-19 au premier trimestre de la grossesse et un risque accru de MCM**, qu'il s'agisse du risque global, par groupe d'organes ou pour chacune des 75 MCM individuelles, ce qui soutient la sécurité de ces vaccins en début de grossesse.

Les résultats des études réalisées par Epi-Phare sur les risques associés aux vaccins contre le Covid-19 viennent en complément des données sur la forte efficacité de ces vaccins contre les risques d'hospitalisation pour Covid-19.

L'ensemble de ces résultats permettent d'éclairer les recommandations des autorités sanitaires lors des campagnes vaccinales.

Rapports Epi-Phare

- Association entre le vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech et les événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France – Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 18 juillet 2021.
- Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 8 octobre 2021.
- Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins antiCOVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France. 18 janvier 2022.
- Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Nouvelle étude basée sur les données actualisées au 31 octobre 2021. 7 avril 2022.
- Vaccins Covid-19 à ARN messager et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses. 22 juillet 2022.
- Association entre les vaccins Covid-19 et la survenue du syndrome de Guillain-Barré – étude de série de cas autocontrôlée. 4 octobre 2023.
- Risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital au décours de la vaccination contre le COVID-19 : étude cas-témoins à partir du système national des données de santé (SNDS). 24 janvier 2024.
- Vaccins ARNm Covid-19 et pronostic à 18 mois des myocardites.26 août 2024.

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

- Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA Vaccines: a nationwide assessment. Nature Com 2022; 13(1):3633. doi:10.1038/s41467-022-31401.
- Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, Dray-Spira R. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. JAMA 2022; 327(1):80-82.
- Ghebremichael-Weldeselassie Y, Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R, Farrington P. A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety. Stat Med 2022; 41(10):1735-1750.
- Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R. The risk of myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism following Covid-19 vaccines in adults aged less than 75 years in France. Ann Intern Med 2022; 175(9):1250-1257.
- Jabagi MJ, Bertrand M, Botton J, Le Vu S, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster. N Engl J Med 2023; 388(15):1431-1432.
- Le Vu S, Bertrand M, Botton J, Drouin J, Semenzato L, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Risk of Guillain-Barré syndrome following Covid-19 vaccines: a nationwide self-controlled case series study. Neurology 2023. Online ahead of print.
- Le Vu S, Bertrand M, Semenzato L, Jabagi M-J, Botton J, Drouin J, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M, Influence of mRNA Covid-19 vaccine dosing interval on the risk of myocarditis. Nature Communications volume 15, Article number: 7745 (2024).
- Botton J, Bertrand M, Jabagi M-J, Duranteau L, Bouillon K, Drouin J, Semenzato L , Le Vu S, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R, Risk of heavy menstrual bleeding following COVID-19 vaccination: A nationwide case-control study. Vaccine Volume 42, Issue 24, 24 October 2024, 126252.
- Semenzato L, Le Vu S, Botton J, Long-Term Prognosis of Patients With Myocarditis Attributed to COVID-19 mRNA Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, or Conventional Etiologies. JAMA 2024;332;(16):1367-1377.
- Bernard C, Duchemin T, Marty L, First-Trimester mRNA COVID-19 Vaccination and Risk of Major Congenital Anomalies. JAMA Netw Open 2025;8;(10):e2538039.