

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

Jérémie Botton¹, Marion Bertrand¹, Marie-Joëlle Jabagi¹, Kim Bouillon¹, Lise Duranteau², Jérôme Drouin¹, Bérangère Baricault¹, Laura Semenzato¹, Stéphane Le Vu¹, Alain Weill¹, Mahmoud Zureik¹, Rosemary Dray-Spira¹

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

² Service de Gynécologie Médicale, Hôpital Bicêtre, AP-HP Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France

Contact : Dr Rosemary Dray-Spira, rosemary.dray-spira@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

A la date de réalisation de l'étude et dans les trois années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament.

Identifiants ORCID des auteurs

Jérémie Botton : 0000-0002-4814-6370
Marion Bertrand : 0000-0002-4115-7093
Marie-Joëlle Jabagi : 0000-0002-7946-7759
Kim Bouillon : 0000-0002-8086-7987
Lise Duranteau : 0000-0001-9434-248X
Jérôme Drouin : 0000-0003-2017-7041
Bérangère Baricault : 0000-0001-5835-7668
Laura Semenzato : 0000-0002-8305-3487
Stéphane Le Vu : 0000-0002-1303-8281
Alain Weill : 0000-0001-8687-9092
Mahmoud Zureik : 0000-0002-8393-4217
Rosemary Dray-Spira: 0000-0001-7646-3667

Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [dont le SNIIRAM est une composante] est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ».

EPI-PHARE accède aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) via les accès réglementaires permanents de 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 ", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à l'accès réglementaire permanent accordé à EPI-PHARE via l'ANSM et la CNAM, ce travail n'a pas nécessité d'autorisation spécifique de la CNIL.

Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS sous la référence T-2022-07-412.

Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

Citation du rapport

Jérémy Botton, Marion Bertrand, Marie-Joëlle Jabagi, Kim Bouillon, Lise Duranteau, Jérôme Drouin, Bérandère Baricault, Laura Semenzato, Stéphane Le Vu, Alain Weill, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira. 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). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, 24 janvier 2024, 39 pages.

Résumé

Introduction

Des cas de troubles menstruels, en particulier de saignements menstruels anormalement abondants, ont été signalés auprès du système de pharmacovigilance suite à la vaccination contre le COVID-19. A ce jour, peu d'études épidémiologiques ont permis de bien caractériser ce risque.

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de saignements menstruels abondants au décours de la vaccination contre le COVID-19 en France. Plus précisément, il s'agissait de quantifier l'association entre la vaccination contre le COVID-19 et la survenue de saignements menstruels abondants ayant fait l'objet d'une prise en charge à l'hôpital.

Méthodes

Toutes les femmes de 15-50 ans ayant eu un diagnostic de saignements menstruels abondants à l'hôpital (hospitalisation de jour ou avec hébergement de nuit) entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022 ont été identifiées dans le Système National des Données de Santé (SNDS). Chacun de ces cas a été apparié aléatoirement à jusqu'à 30 femmes n'ayant pas été hospitalisées pour un problème de saignement génital anormal et ayant les mêmes caractéristiques en termes d'âge, de département de domicile, d'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence, et de méthode contraceptive. La date index, pour les cas comme pour leurs témoins, était la date d'hospitalisation du cas. Nous avons exclu les femmes qui, à la date index, avaient eu un début de grossesse dans les 18 mois précédents ou une hystérectomie ou un trouble de la coagulation dans les cinq ans précédents. L'exposition était définie par le nombre de doses reçues et la durée depuis la dernière dose de vaccin administrée. Des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur les comorbidités, les caractéristiques socio-démographiques et de recours aux soins, et un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 dans les 2 mois précédents ont permis d'estimer les associations entre le statut vaccinal et la survenue de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital.

Résultats

Au total, 4 610 femmes âgées en moyenne de 39,3 ans (écart-type : 9,0 ans) prises en charge à l'hôpital pour des saignements menstruels abondants en France entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022 (les cas) et 89 375 témoins ont été inclus. Le séjour hospitalier des cas s'est le plus souvent déroulé en

hôpital de jour (70,8% pour les non vaccinées et 78,3% pour les vaccinées) ; pendant le séjour, respectivement 8,1% et 3,8% ont reçu une transfusion sanguine. Deux femmes sont décédées dans les 30 jours suivant leur admission à l'hôpital (l'une non vaccinée et l'autre vaccinée). Comparées aux témoins, les cas avaient plus souvent été hospitalisés (tous motifs confondus, hors obstétrique) en 2018 ou 2019 (30,8% *versus* 18,3%) et avaient davantage de comorbidités. A la date index, 28,8% des cas et 29,7% des témoins n'étaient pas vaccinés.

Les femmes prises en charge à l'hôpital pour des saignements menstruels abondants avaient plus souvent reçu leur dernière dose de vaccin dans les 1 à 3 mois précédents (Odds-Ratio (OR) ajusté et intervalle de confiance à 95% : 1,15 [1,04 ; 1,28]). Cette association était observée pour les doses de primovaccination (OR 1,20 [1,07 ; 1,35]), mais non retrouvée pour les doses de rappel (OR 1,07 [0,92 ; 1,26]). Elle concernait plus particulièrement les femmes résidant dans des communes défavorisées socialement (OR 1,28 [1,07 ; 1,52]) et les femmes n'utilisant pas de contraception hormonale (OR 1,28 [1,11 ; 1,48]). En faisant l'hypothèse d'une relation causale, le nombre estimé de cas attribuables à la primovaccination était de 8 cas [4 ; 15] par million de femmes vaccinées, soit un nombre total de 103 cas [54 ; 196] parmi l'ensemble des femmes de 15-50 ans ayant été vaccinées en France entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022.

Le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital ne différait pas entre les femmes non vaccinées et celles ayant reçu leur dernière dose de vaccin depuis moins d'1 mois ou plus de 3 mois, avec des OR compris entre 0,93 et 1,11.

Conclusion

Cette étude fournit de nouveaux arguments en faveur de l'existence d'un risque augmenté de saignements menstruels abondants au décours de la vaccination contre le COVID-19 par vaccin à ARNm. La période des 1-3 mois suivant la primovaccination apparaît comme seule concernée par ce risque, même si on ne peut exclure qu'il survienne plus tôt compte tenu du délai probable entre les premiers symptômes et la prise en charge à l'hôpital. Cette augmentation de risque se serait traduite par environ 100 cas pris en charge à l'hôpital en France entre mai 2021 et août 2022, période durant laquelle la majorité des femmes a été vaccinée. En revanche, les résultats ne suggèrent pas d'augmentation du risque de saignements menstruels abondants au décours des doses de rappel.

Table des matières

Déclarations d'intérêt.....	2
Identifiants ORCID des auteurs	2
Utilisation des données du SNDS	2
Citation du rapport.....	3
Résumé.....	4
Contexte	7
Méthodes	8
Résultats.....	12
Discussion	24
Bibliographie	28
Suppléments.....	31
Annexe.....	38

Contexte

La vaccination anti-COVID-19 a débuté en France le 27 décembre 2020, concernant dans un premier temps des populations spécifiques (personnes à risque du fait de leur âge ou de la présence de comorbidités, personnel en contact avec des personnes à risque, notamment les professionnels de santé), et a été étendue à l'ensemble des adultes à partir du 12 mai 2021.

Dans un point de situation sur la surveillance des vaccins anti-COVID-19 (période du 26/11/21 au 09/12/2021), publié sur le site de l'ANSM le 21/12/2021 (1), il est rapporté que « les troubles menstruels déclarés après la vaccination par un vaccin à ARNm font l'objet d'une surveillance attentive ». En France, 3 870 cas de troubles menstruels avaient alors été déclarés après vaccination par Comirnaty (Pfizer/BioNTech) et 562 cas après vaccination par Spikevax (Moderna). Ces déclarations faisaient état de saignements utérins anormaux, de retards de règles ou d'aménorrhées survenus après la première ou la deuxième dose de vaccin. Selon les déclarations, il s'agissait majoritairement d'événements non graves, de courte durée et spontanément résolutifs. Le 28 octobre 2022, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) concluait que les saignements menstruels abondants pouvaient être considérés comme un effet indésirable potentiel des vaccins Comirnaty et Spikevax (2), et ces troubles ont été ajoutés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices de ces deux vaccins.

Les informations recueillies par le système de pharmacovigilance sont importantes pour l'évaluation de la sécurité des produits de santé afin d'identifier des signaux en faveur d'un éventuel risque. En complément, les études de pharmaco-épidémiologie sont essentielles pour apporter des éléments permettant de confirmer ou infirmer de tels signaux en comparant la survenue du risque entre des populations exposées et non exposées au produit de santé, ou bien en comparant l'exposition à ce produit entre des personnes ayant eu l'événement indésirable et des personnes ne l'ayant pas eu. Quelques études de pharmaco-épidémiologie visant à mesurer l'association entre la vaccination anti-COVID-19 et la survenue de troubles menstruels ont été publiées. Dans la cohorte norvégienne MoBa, des risques augmentés de troubles menstruels après la vaccination (très majoritairement par Comirnaty ou Spikevax) ont été retrouvés (3,4). Notamment, les risques de saignements plus abondants et plus prolongés qu'habituellement étaient plus élevés lors du premier cycle suivant la vaccination (risque relatif (RR) et intervalle de confiance à 95% : 1,60 [1,43 ; 1,80]) que lors du cycle précédant la vaccination par Comirnaty chez les jeunes filles de 12-15 ans, et le risque de saignements plus abondants qu'habituellement était augmenté dans les 6 semaines post-vaccination chez les femmes de 18-30 ans, avec des RR de 1,90 [1,69 ; 2,13] après la première dose et de 1,84 [1,66 ; 2,03] après la deuxième dose (5). En revanche, dans une vaste étude de cohorte de femmes suédoises pré-ménopausées il n'a pas été rapporté d'augmentation des recours aux soins pour saignements

menstruels abondants dans les 8 à 90 jours suivant la vaccination par BNT162b2, mRNA-1273 ou ChAdOx1 nCoV-19 (vaccin à adénovirus d'Astra-Zeneca) (6). Dans cette étude et dans une autre (7), des associations ont toutefois été observées entre la vaccination contre le COVID-19 et la survenue de saignements utérins inattendus chez des femmes sans menstruation (post-, péri- ou pré-ménopause). D'autres études ont abordé cette question à l'aide de différentes approches, avec des résultats hétérogènes, mais qui semblent généralement aller dans le sens d'une association relativement modeste, avec un effet spontanément réversible (8–14).

L'objectif de la présente étude était d'apporter des données complémentaires afin de préciser le risque de saignements menstruels abondants au décours de la vaccination contre le COVID-19. Plus précisément, il s'agissait de quantifier l'association entre la vaccination anti-COVID-19 et la survenue de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge hospitalière.

Méthodes

Source de données

Cette étude a utilisé, comme pour des précédentes études menées par Epi-Phare (15,16), des données individuelles provenant de quatre sources de données principales : le Système National des Données de Santé (SNDS), 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).

Dans le SNDS, qui couvre quasiment toute la population française, chaque individu est identifié par un identifiant anonyme unique. Le SNDS comprend des données sociodémographiques et toutes les données de remboursement des soins ambulatoires comprenant les médicaments, l'imagerie et les examens de laboratoire et des soins hospitaliers incluant les diagnostics et les actes réalisés lors des séjours (à partir des données du PMSI). La base VAC-SI comprend les informations sur le statut vaccinal du COVID-19 (produits vaccinaux et dates d'injection). La base SI-DEP contient les informations sur les dates et les résultats des tests SARS-CoV-2 (tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR), tests antigéniques et tests sérologiques).

Population d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins. Les cas éligibles étaient l'ensemble des femmes âgées de 15 à 50 ans prises en charge à l'hôpital en France (en hospitalisation de jour ou avec un hébergement de nuit) pour des saignements menstruels abondants avec une date d'entrée du séjour (date index) comprise entre

le 12 mai 2021 et le 31 août 2022, identifiées à partir des données d'hospitalisation du PMSI. L'événement a été recherché dans les bases MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie), SSR (Soins de suite et Réadaptation) et HAD (Hospitalisation à domicile) du PMSI. L'ensemble des séjours hospitaliers avec l'un des codes suivants (en diagnostic principal ou relié) de la catégorie N92 « Ménorragie, polyménorrhée et métrorragie » de la classification internationale des maladies CIM-10 a été extrait sur la période du 12 mai 2021 au 31 août 2022 :

- N920 Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier
- N921 Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier
- N925 Autres irrégularités menstruelles précisées
- N926 Irrégularités menstruelles, sans précision

Ces codes ont été sélectionnés pour identifier au mieux les séjours hospitaliers pour saignements menstruels abondants parmi les femmes en âge de procréer. C'est la raison pour laquelle ont été exclus les codes N922 (menstruation trop abondantes à la puberté), N923 (saignements de l'ovulation), N924 (saignements abondants de la préménopause), ainsi que les codes N93 (autres saignements anormaux de l'utérus et du vagin).

Chaque cas a été apparié à jusqu'à trente témoins sélectionnés aléatoirement parmi l'ensemble des femmes âgées de 15 à 50 ans n'ayant eu aucun séjour hospitalier avec un diagnostic (en diagnostic principal, relié ou associé) de ménorragie, polyménorrhée ou métrorragie (code CIM-10 : N92) ou d'autres saignements anormaux de l'utérus et du vagin (code CIM-10 : N93) entre le 12/05/2021 et le 31/08/2022. Les critères d'appariement étaient l'année de naissance, le département de résidence, l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence (catégorisé en 2 classes : quintile 1 à 3 [les moins défavorisées] ou 4 à 5 [les plus défavorisées]) et le mode de contraception dans les 6 mois précédents (catégorisé en 4 classes : contraception hormonale hors DIU / DIU hormonal / DIU non hormonal / autre ou aucune contraception). La date index de chaque témoin correspondait à la date d'hospitalisation du cas auquel il était apparié.

Plusieurs critères d'exclusion ont été appliqués parmi les cas et les témoins éligibles. Tout d'abord, nous avons exclu les femmes avec une grossesse débutée dans les 18 mois avant la date index, ou un antécédent d'hystérectomie ou de troubles de la coagulation dans les 5 ans précédant la date index. Ensuite, nous avons exclu les femmes vaccinées avant le 12 mai 2021, car la vaccination était alors réservée à des catégories spécifiques de la population (i.e. femmes à haut risque de forme grave de COVID-19, professionnelles de santé). Enfin, ont été exclues les femmes pour lesquelles l'identification dans le SNDS pouvait être problématique : femmes sans aucune consommation de soins depuis plus

de 2 ans à la date index et jumelles de même sexe (en raison de la difficulté de les distinguer dans les données du PMSI).

Exposition

En se basant sur les informations de la base VAC-SI concernant les dates et les types de vaccins utilisés pour chaque dose de vaccin contre le COVID-19 administrée, nous avons défini le statut vaccinal à la date index en fonction du nombre de doses reçues et de la date du dernier vaccin administré avant la date index. Les femmes qui n'avaient eu aucune injection au moment de la date index ont été considérées comme non vaccinées. Pour les femmes vaccinées, le délai entre la date de vaccination et la date index a été calculé et catégorisé de la façon suivante : 1 mois ou moins, 1 à 3 mois, 3 à 6 mois, 6 à 9 mois et plus de 9 mois.

Covariables

Les caractéristiques sociodémographiques incluaient l'âge (catégorisé en 4 classes : 15-19, 20-29, 30-39 et 40-50 ans), le département de résidence, la taille de la commune de résidence (catégorisée en deux classes selon le seuil de 50 000 habitants), l'affiliation à la CMU-C et l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence (catégorisé en deux classes : faible (quintiles 1 à 3) / élevé (quintiles 4 et 5)) (17).

Les indicateurs de recours aux soins portaient sur les antécédents d'hospitalisations et de recours aux soins ambulatoires au cours des années 2018 et 2019 (i.e. avant la période des confinements liés à la pandémie de COVID-19 lors de laquelle l'accès aux soins a été perturbé). Ils comprenaient : le nombre d'hospitalisations tous motifs confondus à l'exception de l'obstétrique (catégorisé en 3 classes : aucune, 1 ou 2, plus de 2 hospitalisations), le nombre de consultations en médecine générale (catégorisé en 4 classes : aucune, 1 ou 2, 3 à 5, plus de 5), et parmi les femmes n'ayant pas eu de grossesse sur la période 2018-2019 le nombre de consultations en gynécologie (catégorisé en 3 classes : aucune, 1 ou 2, plus de 2).

Les comorbidités ont été identifiées en se basant sur la Cartographie des Pathologies et des Dépenses (18), un outil développé par la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) à partir du DCIR et du PMSI permettant l'identification de pathologies à partir des motifs d'hospitalisation, des diagnostics d'ALD et/ou du remboursement de traitements spécifiques de certaines pathologies, en considérant les quatre années précédant la période index. Nous avons ainsi pu identifier 48 pathologies ou situations médicales qui ont été complétées par l'identification des patients obèses, de la dépendance au tabac ou des troubles liés à l'usage d'alcool, à partir de consultations, traitements, ou actes liés à

ces caractéristiques. En complément, les pathologies suivantes qui peuvent être associées à la survenue d'un saignement menstruel abondant ont été recherchées dans le passé jusqu'à la date index ou durant le séjour : cancers, affections de l'appareil génital (e.g. fibromes, endométriose, polypes, affections inflammatoires), maladies autoimmunes, ménorragies et anémies (cf Annexe).

Les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index ont été identifiés à partir de l'historique des tests PCR et antigéniques positifs et des hospitalisations pour COVID-19.

Les caractéristiques du séjour hospitalier des cas incluaient la durée du séjour en nombre de nuitées, le passage aux urgences, l'admission en soins intensifs, de surveillance ou réanimation, l'existence d'un diagnostic d'anémie ou d'une transfusion sanguine lors du séjour, ainsi que le décès éventuel dans les 30 jours suivant la date d'entrée à l'hôpital.

Analyses statistiques

Des modèles de régression logistique conditionnelle ont été utilisés pour estimer les odds-ratios (OR) (et intervalles de confiance à 95% [IC 95%]) comparant le statut vaccinal des cas et des témoins en tenant compte de l'âge, du département de résidence, de l'indice de défavorisation sociale, du mode de contraception comme variables d'appariement et en ajustant sur (1) les caractéristiques socio-démographiques incluant l'affiliation à la CMU-C et la taille de la commune de résidence ; (2) les indicateurs de recours aux soins décrits précédemment ; (3) les comorbidités suivantes : indicateurs d'obésité, de consommation d'alcool et de tabac, la présence d'un diabète, d'antécédents cardiovasculaires, respiratoires et de maladies psychiatriques ou neuro-dégénératives, de cancer, d'affection de l'appareil génital, de maladie autoimmune, de ménorragies ou d'anémie ; ainsi que (4) les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédents.

L'association entre le statut vaccinal et la survenue de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital a été mesurée globalement, puis séparément selon le type de dernière dose reçue : primo-vaccination (1^{re} ou 2^e dose) ou dose de rappel (3^e ou 4^e dose).

En utilisant l'OR comme une estimation du risque relatif et sous l'hypothèse d'une association causale, nous avons estimé le nombre de cas attribuables à l'exposition au vaccin, au total et rapporté au nombre de femmes de 15-50 ans vaccinées sur la période d'étude, en multipliant le nombre observé de cas exposés par le rapport $(OR - 1) / OR$ (19). Les intervalles de confiance ont été calculés par la méthode delta (20,21).

Des analyses complémentaires ont été réalisées, stratifiées selon l'âge (en deux classes : 15-34 / 35-50 ans), selon le mode de contraception (en deux classes : contraception hormonale : oui/non), selon le

niveau de l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence (en deux classes : faible [quintiles 1 à 3] / élevé [quintiles 4 et 5]).

Afin de tester la robustesse des résultats, les analyses de sensibilité suivantes ont été effectuées, d'abord en restreignant la population d'étude :

- Exclusion des femmes (cas et témoins) mineures
- Exclusion des femmes (cas et témoins) affiliées à la CMU-C
- Exclusion des femmes (cas et témoins) avec un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Puis en précisant la définition des cas :

- Restriction aux cas (et à leurs témoins appariés) ayant un code diagnostique spécifique de saignements menstruels abondants (code CIM-10 N920 ou N921)
- Exclusion des femmes (cas et témoins) ayant un antécédent de saignements menstruels abondants dans l'année précédant la date index
- Exclusion des femmes (cas et témoins) ayant un antécédent de pathologie potentiellement liée à des saignements menstruels abondants (i.e. cancer, polype, fibrome, endométriose, autre affection non inflammatoire de l'appareil génital, affection inflammatoire de l'appareil génital, maladie auto-immune, anémie)

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SAS Enterprise Guide version 7.15 utilisant la version SAS 9.4.

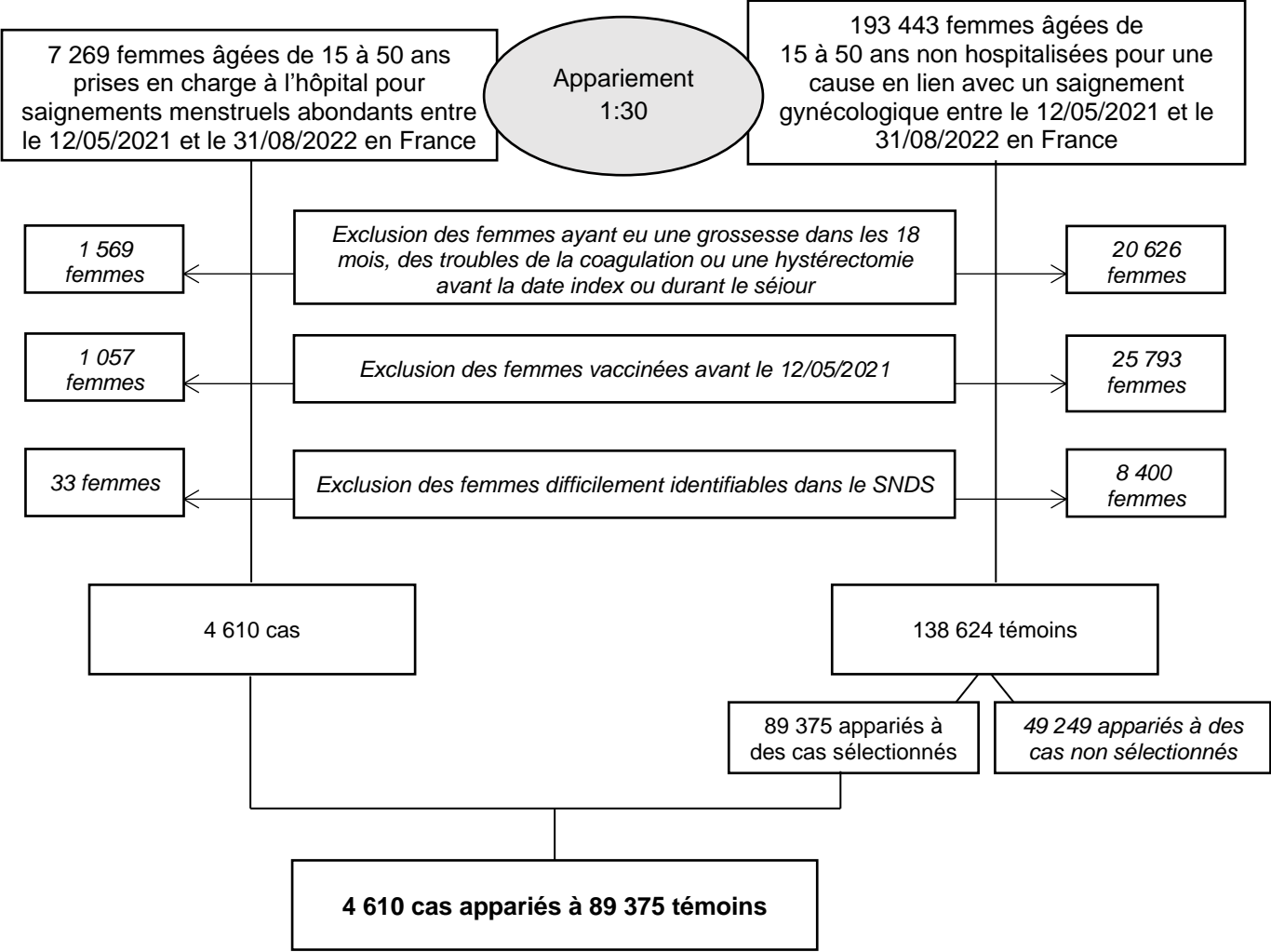
Résultats

Population d'étude

Un total de 7 269 femmes âgées de 15 à 50 ans prises en charge à l'hôpital pour saignements menstruels abondants entre le 12/05/2021 et le 31/08/2022 ont été appariées à 193 443 femmes non hospitalisées pour une cause en lien avec un saignement gynécologique sur la même période (Figure 1). Après exclusion, de la même manière chez les cas et les témoins, des femmes ayant eu une grossesse dans les 18 mois précédents, des troubles de la coagulation, une hystérectomie avant la date index ou durant le séjour, des femmes vaccinées avant le 12 mai 2021 et des femmes difficilement identifiables dans le SNDS, 4 610 cas et 89 375 témoins ont été inclus.

Le nombre mensuel de cas de saignements menstruels abondants pris en charge à l'hôpital était de 288 en moyenne, s'étendant de minimum 193 (en août 2022) à maximum 378 (en mai 2022), sans tendance temporelle marquée (Figure S1).

Figure 1. Sélection de la population d'étude



Caractéristiques des cas et des témoins

Les cas et les témoins inclus avaient en moyenne 39,3 ans (écart-type : 9,0) et 38,9 ans (9,5) respectivement¹, et plus de 60% avaient entre 40 et 50 ans (Tableau 1). Il s'agissait de femmes résidant dans les différentes régions françaises, en majorité dans des communes de moins de 50 000 habitants (78,6%) et dont l'indice de défavorisation se situait dans les trois quintiles les plus bas (53,7%). Les cas étaient plus souvent que les témoins des femmes affiliées à la CMU-C (21,6% *versus* 16,5%), et 33,2% des cas *versus* 28,6% des témoins étaient sous contraception hormonale dans les six mois précédant la date index. En 2018-2019 les cas avaient plus souvent été hospitalisées au moins une fois pour un motif autre qu'obstétrique (30,8% *versus* 18,3%), et elles avaient également eu plus de recours aux soins ambulatoires que les témoins : 60,9% des cas avaient eu plus de cinq consultations chez un médecin généraliste *versus* 47,6% des témoins et respectivement 13,2% *versus* 6,7% avaient eu plus de deux consultations en gynécologie médicale (sans compter les femmes qui avaient eu une grossesse au cours de cette période et qui comptaient pour respectivement 10,1% et 9,1%). Les cas étaient plus souvent atteintes de certaines comorbidités notamment d'obésité, de diabète et de pathologies cardiovasculaires, de troubles psychiatriques et de maladies neurologiques, et elles avaient un peu plus souvent eu un épisode d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédents (6,5% *versus* 5,8%). Les cas avaient plus souvent que les témoins des causes identifiées de saignements menstruels abondants : plus d'antécédents de menstruations abondantes (4,9% *versus* 0,6%), de cancers (4,7% *versus* 1,8%), de maladies autoimmunes (2,5% *versus* 1,9%), d'anémie (8,4% *versus* 1,4%), d'affections inflammatoires (1,4% *versus* 0,5%) ou non inflammatoires (42,8%² *versus* 3,3% ; essentiellement fibromes, polypes et endométriose) de l'appareil génital.

¹ Comme les cas avaient un nombre variable de témoins (entre 1 et 30, avec 94% des cas qui avaient au moins 10 témoins), les caractéristiques pouvaient différer en moyenne entre cas et témoins, y compris sur les variables d'appariement. Ce déséquilibre apparent est pris en compte dans les analyses par l'utilisation de modèles logistiques conditionnels.

² 12,5% en excluant les cas identifiés durant le séjour hospitalier

Tableau 1. Caractéristiques des femmes prises en charge à l'hôpital pour saignements menstruels abondants et de leurs témoins

	Total N= 93 985	Témoins N=89 375	Cas N= 4 610
Caractéristiques socio-démographiques			
Age			
moyenne (ET)	38,9 (9,5)	38,9 (9,5)	39,3 (9)
médiane (IQR)	42 [34-46]	42 [34-46]	42 [35-46]
En categories, n (%)			
15-19 ans	6120 (6,5)	5890 (6,6)	230 (5,0)
20-29 ans	10995 (11,7)	10479 (11,7)	516 (11,2)
30-39 ans	19485 (20,7)	18425 (20,6)	1060 (23,0)
40-50 ans	57385 (61,1)	54581 (61,1)	2804 (60,8)
CMU-C, n (%)	15748 (16,8)	14750 (16,5)	998 (21,6)
Indice de défavorisation, n (%)			
Quintiles 1/2/3 (Communes moins défavorisées)	50429 (53,7)	47918 (53,6)	2511 (54,5)
Quintiles 4/5 (Communes plus défavorisées)	43556 (46,3)	41457 (46,4)	2099 (45,5)
Taille de la commune de résidence, n (%)			
<=50 000 habitants	73897 (78,6)	70246 (78,6)	3651 (79,2)
>50 000 habitants	20080 (21,4)	19122 (21,4)	958 (20,8)
Région de résidence, n (%)			
Auvergne-Rhône-Alpes	14240 (15,2)	13536 (15,1)	704 (15,3)
Bourgogne-Franche-Comté	5249 (5,6)	5002 (5,6)	247 (5,4)
Bretagne	4275 (4,5)	4064 (4,5)	211 (4,6)
Centre-Val de Loire	3127 (3,3)	2977 (3,3)	150 (3,3)
Corse	291 (0,3)	272 (0,3)	19 (0,4)
Grand Est	10863 (11,6)	10318 (11,5)	545 (11,8)
Hauts-de-France	8286 (8,8)	7872 (8,8)	414 (9,0)
Ile-de-France	14658 (15,6)	13941 (15,6)	717 (15,6)
Normandie	3798 (4,0)	3616 (4,0)	182 (3,9)
Nouvelle-Aquitaine	7902 (8,4)	7527 (8,4)	375 (8,1)
Occitanie	6495 (6,9)	6166 (6,9)	329 (7,1)
Pays de la Loire	6470 (6,9)	6169 (6,9)	301 (6,5)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5547 (5,9)	5266 (5,9)	281 (6,1)
DROM	2784 (3,0)	2649 (3,0)	135 (2,9)
Mode de contraception dans les 6 mois précédents, n (%)			
Contraception hormonale hors DIU	17939 (19,1)	17040 (19,1)	899 (19,5)
DIU hormonal	9127 (9,7)	8494 (9,5)	633 (13,7)
DIU non hormonal	3365 (3,6)	3097 (3,5)	268 (5,8)
Aucun ou autre contraceptif non hormonal	63554 (67,6)	60744 (68,0)	2810 (61,0)
Indicateurs de recours aux soins			
Hospitalisations toutes causes (hormis pour un motif d'ordre obstétrique) en 2018 et 2019, n (%)			
0	76179 (81,0)	72990 (81,7)	3189 (69,2)
1-2	15715 (16,7)	14532 (16,3)	1183 (25,7)
3-5	1565 (1,7)	1384 (1,5)	181 (3,9)
>5	526 (0,6)	469 (0,5)	57 (1,2)
Consultations ou visites chez un médecin généraliste en 2018 et 2019, n (%)			
0	10275 (10,9)	9906 (11,1)	369 (8,0)
1-2	15543 (16,5)	15005 (16,8)	538 (11,7)
3-5	22781 (24,2)	21887 (24,5)	894 (19,4)
6-10	24263 (25,8)	22967 (25,7)	1296 (28,1)
>10	21123 (22,5)	19610 (21,9)	1513 (32,8)
Consultations en gynécologie médicale et obstétrique en 2018 et 2019, n (%)			
0	51806 (55,1)	49826 (55,8)	1980 (42,9)
1-2	26905 (28,6)	25347 (28,4)	1558 (33,8)
3-5	5802 (6,2)	5306 (5,9)	496 (10,8)
>5	858 (0,9)	748 (0,8)	110 (2,4)
Grossesse en 2018 ou 2019	8614 (9,2)	8148 (9,1)	466 (10,1)

Comorbidités			
Troubles liés au tabac, n (%)	6392 (6,8)	6018 (6,7)	374 (8,1)
Troubles liés à l'alcool, n (%)	1086 (1,2)	1028 (1,2)	58 (1,3)
Indicateur d'obésité, n (%)	2853 (3,0)	2571 (2,9)	282 (6,1)
Diabète, n (%)	1454 (1,6)	1337 (1,5)	117 (2,5)
Maladies cardiovasculaires, n (%)	813 (0,9)	750 (0,8)	63 (1,4)
Traitement antihypertenseur, n (%)	4546 (4,8)	4214 (4,7)	332 (7,2)
Maladies respiratoires chroniques, n (%)	3345 (3,6)	3137 (3,5)	208 (4,5)
Maladies psychiatriques et neuro-dégénératives, n(%)	10787 (11,5)	10074 (11,3)	713 (15,5)
Cancer, n (%)	1840 (2,0)	1623 (1,8)	217 (4,7)
Maladie auto-immune, n (%)	1826 (1,9)	1711 (1,9)	115 (2,5)
Affection inflammatoire app. génital, n (%)	516 (0,5)	453 (0,5)	63 (1,4)
Affection non inflammatoire app. génital, n (%)	4959 (5,3)	2985 (3,3)	1974 (42,8)
Antécédents de ménorragies, n (%)	717 (0,8)	493 (0,6)	224 (4,9)
Antécédents d'anémie, n (%)	1615 (1,7)	1226 (1,4)	389 (8,4)
Infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédents, n (%)	5465 (5,8)	5167 (5,8)	298 (6,5)

A la date index, 28,8% des cas et 29,7% des témoins n'avaient reçu aucune dose de vaccin contre le COVID-19 (Tableau 2), respectivement 37,1% et 35,5% avaient reçu une primovaccination complète (deux doses), et respectivement 23,1% et 23,9% avaient reçu une dose de rappel (3^e dose). Parmi les cas et les témoins vaccinés, le dernier vaccin reçu était quasi-exclusivement un vaccin à ARN messager : le vaccin de Pfizer pour les trois-quarts (75,9% et 74,9% respectivement) et le vaccin de Moderna pour un quart (23,8% et 24,8% respectivement).

Tableau 2. Caractéristiques de la vaccination contre le COVID-19 des femmes prises en charge à l'hôpital pour saignements menstruels abondants et de leurs témoins

Variables	Total N= 93 985	Témoins N=89 375	Cas N= 4 610
Nombre de doses à la date index, n (%)			
Sans vaccin	27897 (29,7)	26571 (29,7)	1326 (28,8)
1 vaccin	10176 (10,8)	9667 (10,8)	509 (11,0)
2 vaccins	33448 (35,6)	31738 (35,5)	1710 (37,1)
≥ 3 vaccins ^a	22464 (23,9)	21399 (23,9)	1065 (23,1)
Premier vaccin, n (%)			
PFIZER	56814 (86,0)	53987 (86,0)	2827 (86,1)
MODERNA	8915 (13,5)	8480 (13,5)	435 (13,3)
JANSSEN	296 (0,5)	275 (0,4)	21 (0,6)
ASTRAZENECA ou NOVAVAX	63 (0,1)	62 (0,1)	1 (0,0)
Dernier vaccin, n (%)			
PFIZER	49561 (75,0)	47067 (74,9)	2494 (75,9)
MODERNA	16358 (24,8)	15576 (24,8)	782 (23,8)
JANSSEN	142 (0,2)	136 (0,2)	6 (0,2)
ASTRAZENECA ou NOVAVAX	27 (0,05)	25 (0,04)	2 (0,06)
Délai en jours entre le dernier vaccin et la date index			
Moyenne (ET ^b)	116,2 (84,8)	116,1 (84,8)	117,6 (84,5)
Médiane (EIQ ^c)	104 [47-164]	104 [47-164]	104 [49-167]

^aMoins de 10 quatrièmes doses au total et aucune 5^e dose ; ^bET: écart-type; ^cEIQ: étendue interquartile

Caractéristiques du séjour hospitalier des cas

Le séjour hospitalier des cas s'était le plus souvent déroulé en hôpital de jour (70,8% pour les non vaccinées et 78,3% pour les vaccinées) ; il avait duré 3 nuitées ou plus pour 6,0% et 2,5% d'entre elles, respectivement (Tableau 3). 27,8% des non vaccinées et 18,2% des vaccinées étaient passées par les urgences. Pendant le séjour, 19,0% des non vaccinées et 11,8% des vaccinées avaient eu un diagnostic d'anémie, 8,1% et 3,8% avaient reçu une transfusion sanguine, et respectivement 0,7% et 0,2% avaient été admises en service de réanimation ou soins intensifs. Deux femmes sont décédées dans les 30 jours suivant leur admission à l'hôpital, l'une non vaccinée et l'autre vaccinée. Cette dernière avait 28 ans, elle était atteinte d'un cancer du côlon.

Tableau 3. Caractéristiques du séjour hospitalier des cas en fonction du statut vaccinal

	Non vaccinés (n =1326)	Vaccinés (n =3284)	Vaccinés entre 0 à 1 mois (n =539)	Vaccinés entre 1 à 3 mois (n =940)	Vaccinés entre 3 à 6 mois (n =1152)	Vaccinés entre 6 à 9 mois (n =469)	Vaccinés depuis plus de 9 mois (n =184)
Durée du séjour en classes, n (%)							
0 nuitée	939 (70,8)	2571 (78,3)	412 (76,4)	728 (77,5)	913 (79,3)	375 (80,0)	143 (77,7)
1 à 2 nuitées	307 (23,2)	629 (19,2)	120 (22,3)	187 (19,9)	210 (18,2)	79 (16,8)	33 (17,9)
3 à 5 nuitées	73 (5,5)	76 (2,3)	6 (1,1)	22 (2,3)	25 (2,2)	15 (3,2)	8 (4,4)
>5 nuitées	7 (0,5)	8 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,3)	4 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durée moyenne du séjour en jours, moy(ET) <i>parmi les séjours d'au moins 1 nuitée</i>	1,75 (1,3)	1,52 (1,4)	1,31 (0,8)	1,57 (2,1)	1,53 (1,1)	1,61 (0,8)	1,63 (0,9)
Passage aux urgences	369 (27,8)	597 (18,2)	112 (20,8)	175 (18,6)	185 (16,1)	86 (18,3)	39 (21,2)
Anémie	252 (19,0)	386 (11,8)	79 (14,7)	113 (12,0)	109 (9,5)	55 (11,7)	30 (16,3)
Transfusion sanguine	107 (8,1)	123 (3,8)	32 (5,9)	38 (4,0)	30 (2,6)	15 (3,2)	8 (4,4)
Soins intensifs/surveillance continue/réanimation	9 (0,7)	7 (0,2)	0 (0,0)	5 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,5)
Décès dans les 30 jrs après la fin de séjour	1	1	0	1	0	0	0

Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital

La proportion de femmes dont la dernière dose de vaccin avait été administrée dans un délai de 1 à 3 mois avant la date index était légèrement plus élevée parmi les cas que parmi les témoins (20,4% versus 18,9%) (Tableau 4).

En comparaison avec les femmes n'ayant reçu aucune vaccination, le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital était augmenté chez les femmes ayant reçu une dernière dose de vaccin depuis 1 à 3 mois, avec un OR de 1,15 [1,04 ; 1,28] après ajustement sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédents. En faisant la distinction selon le type de dernière dose reçue avant la date index (Tableau 5), l'association était observée pour les doses de primovaccination (OR 1,20 [1,07 ; 1,35]) mais non retrouvée pour les doses de rappel (OR 1,07 [0,92 ; 1,26]). Le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital ne différait pas entre les femmes ayant reçu leur dernière dose de vaccin depuis moins d'1 mois ou plus de 3 mois et les femmes non vaccinées, avec des OR ajustés compris entre 0,93 et 1,11.

Tableau 4. Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital

	TEMOINS (N=89 375)	CAS (N=4 610)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	26 571 (29,7%)	1 326 (28,8%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	11 273 (12,6%)	539 (11,7%)	0,92 [0,83-1,03]	0,97 [0,86-1,09]
Dernière dose depuis 1-3 mois	16 859 (18,9%)	940 (20,4%)	1,11 [1,00-1,22]	1,15 [1,04-1,28]
Dernière dose depuis 3-6 mois	22 506 (25,2%)	1,152 (25,0%)	0,99 [0,90-1,09]	1,02 [0,92-1,13]
Dernière dose depuis 6-9 mois	8 630 (9,7%)	469 (10,2%)	1,10 [0,96-1,25]	1,11 [0,97-1,27]
Dernière dose depuis >9 mois	3 536 (4,0%)	184 (4,0%)	1,06 [0,88-1,26]	1,05 [0,88-1,27]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau 5. Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital selon le type de dernière dose reçue (primovaccination ou dose de rappel)

	TEMOINS (N=89 375)	CAS (N=4 610)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	26 571 (29,7%)	1 326 (28,8%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	8 536 (9,6%)	415 (9,0%)	0,96 [0,85-1,08]	0,99 [0,87-1,12]
Dernière dose depuis 1-3 mois	10 704 (12,0%)	617 (13,4%)	1,17 [1,04-1,31]	1,20 [1,07-1,35]
Dernière dose depuis 3-6 mois	13 543 (15,2%)	715 (15,5%)	1,03 [0,92-1,15]	1,05 [0,93-1,18]
Dernière dose depuis 6-9 mois	5 099 (5,7%)	291 (6,3%)	1,12 [0,96-1,29]	1,10 [0,94-1,28]
Dernière dose depuis >9 mois	3 523 (3,9%)	181 (3,9%)	0,98 [0,82-1,18]	1,00 [0,83-1,21]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2 737 (3,1%)	124 (2,7%)	0,86 [0,70-1,06]	0,93 [0,75-1,16]
Dernière dose depuis 1-3 mois	6 155 (6,9%)	323 (7,0%)	1,02 [0,88-1,19]	1,07 [0,92-1,26]
Dernière dose depuis 3-6 mois	8 963 (10,0%)	437 (9,5%)	0,89 [0,78-1,03]	0,94 [0,81-1,09]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3 544 (4,0%)	181 (3,9%)	0,94 [0,77-1,16]	1,05 [0,85-1,30]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

En faisant l'hypothèse d'une relation causale, le nombre de cas attribuables à la primovaccination était estimé à 7,9 cas [4,1 ; 15,0] par million de femmes vaccinées, soit un nombre total de 103 cas [54 ; 196] parmi l'ensemble des 13 054 285³ femmes de 15-50 ans ayant été vaccinées en France entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022.

Anayses stratifiées

En distinguant les femmes selon leur âge (Tableau 6), l'association entre une dernière dose de primovaccination dans les 1-3 mois précédents et le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital était du même ordre chez les femmes de 15 à 34 ans (OR : 1,22 [0,96-1,55]) et de 35 à 50 ans (OR : 1,20 [1,05-1,38]).

L'association entre une primovaccination dans les 1-3 mois précédents et le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital était particulièrement marquée chez les femmes résidant dans les communes les plus défavorisées (Tableau 7, OR : 1,28 [1,07 ; 1,52]) et chez celles n'utilisant pas de contraception hormonale (Tableau 8, OR : 1,28 [1,11-1,48]). En revanche, une

³ Source : VAC-SI

primovaccination dans les 1-3 mois précédents n'était pas associée significativement au risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital chez les femmes résidant dans des communes avec un indice de défavorisation faible (OR : 1,15 [0,98-1,35]) et chez celles utilisant une contraception hormonale (OR : 1,02 [0,82-1,27]).

Tableau 6. Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital selon l'âge

	TEMOINS (N=89 375)	CAS (N=4 610)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
15 à 34 ans, n (%)	(N=22 556)	(N=1 117)		
Aucune vaccination	7 507 (33,3%)	374 (33,5%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2 031 (9,0%)	97 (8,7%)	0,99 [0,77-1,26]	1,07 [0,83-1,39]
Dernière dose depuis 1-3 mois	2 416 (10,7%)	139 (12,4%)	1,15 [0,92-1,45]	1,22 [0,96-1,55]
Dernière dose depuis 3-6 mois	3 391 (15,0%)	166 (14,9%)	0,94 [0,75-1,18]	0,97 [0,77-1,22]
Dernière dose depuis 6-9 mois	1 708 (7,6%)	95 (8,5%)	1,08 [0,83-1,41]	1,07 [0,81-1,42]
Dernière dose depuis >9 mois	1 148 (5,1%)	50 (4,5%)	0,84 [0,59-1,19]	0,87 [0,60-1,26]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	574 (2,5%)	21 (1,9%)	0,66 [0,41-1,06]	0,77 [0,47-1,27]
Dernière dose depuis 1-3 mois	1 316 (5,8%)	60 (5,4%)	0,82 [0,59-1,14]	0,91 [0,65-1,27]
Dernière dose depuis 3-6 mois	1 744 (7,7%)	81 (7,3%)	0,79 [0,59-1,07]	0,87 [0,64-1,20]
Dernière dose depuis 6-9 mois	721 (3,2%)	34 (3,0%)	0,80 [0,52-1,24]	0,84 [0,53-1,33]
35 à 50 ans, n (%)	(N=66 819)	(N=3 493)		
Aucune vaccination	19 064 (28,5%)	952 (27,3%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	6 505 (9,7%)	318 (9,1%)	0,95 [0,82-1,09]	0,97 [0,84-1,12]
Dernière dose depuis 1-3 mois	8 288 (12,4%)	478 (13,7%)	1,18 [1,03-1,34]	1,20 [1,05-1,38]
Dernière dose depuis 3-6 mois	10 152 (15,2%)	549 (15,7%)	1,06 [0,93-1,21]	1,08 [0,94-1,23]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3 391 (5,1%)	196 (5,6%)	1,12 [0,94-1,34]	1,11 [0,92-1,34]
Dernière dose depuis >9 mois	2 375 (3,6%)	131 (3,8%)	1,04 [0,84-1,29]	1,06 [0,85-1,32]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2 163 (3,2%)	103 (2,9%)	0,93 [0,74-1,18]	0,98 [0,77-1,25]
Dernière dose depuis 1-3 mois	4 839 (7,2%)	263 (7,5%)	1,09 [0,92-1,29]	1,13 [0,94-1,35]
Dernière dose depuis 3-6 mois	7 219 (10,8%)	356 (10,2%)	0,93 [0,79-1,09]	0,96 [0,82-1,14]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2 823 (4,2%)	147 (4,2%)	0,99 [0,78-1,25]	1,13 [0,88-1,44]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau 7. Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital selon l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence

	TEMOINS (N=89 375)	CAS (N=4 610)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Défavorisation faible (quintiles 1 à 3), n(%)	(N=47 918)	(N=2 511)		
Aucune vaccination	13 247 (27,6%)	683 (27,2%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	4 598 (9,6%)	223 (8,9%)	0,92 [0,77-1,08]	0,94 [0,79-1,12]
Dernière dose depuis 1-3 mois	5 859 (12,2%)	333 (13,3%)	1,10 [0,94-1,29]	1,15 [0,98-1,35]
Dernière dose depuis 3-6 mois	7 488 (15,6%)	407 (16,2%)	1,03 [0,89-1,20]	1,07 [0,91-1,25]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2 957 (6,2%)	186 (7,4%)	1,21 [1,00-1,47]	1,24 [1,02-1,51]
Dernière dose depuis >9 mois	2 046 (4,3%)	101 (4,0%)	0,92 [0,72-1,18]	0,94 [0,73-1,21]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	1 470 (3,1%)	60 (2,4%)	0,73 [0,55-0,99]	0,78 [0,57-1,06]
Dernière dose depuis 1-3 mois	3 473 (7,2%)	177 (7,0%)	0,96 [0,79-1,18]	1,07 [0,86-1,32]
Dernière dose depuis 3-6 mois	4 847 (10,1%)	243 (9,7%)	0,89 [0,74-1,08]	0,95 [0,78-1,16]
Dernière dose depuis 6-9 mois	1 933 (4,0%)	98 (3,9%)	0,88 [0,67-1,17]	0,99 [0,74-1,32]
Défavorisation forte (quintiles 4 à 5), n(%)	(N=41 457)	(N=2 099)		
Aucune vaccination	13 324 (32,1%)	643 (30,6%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	3 938 (9,5%)	192 (9,1%)	1,01 [0,84-1,21]	1,05 [0,87-1,26]
Dernière dose depuis 1-3 mois	4 845 (11,7%)	284 (13,5%)	1,25 [1,06-1,48]	1,28 [1,07-1,52]
Dernière dose depuis 3-6 mois	6 055 (14,6%)	308 (14,7%)	1,03 [0,87-1,22]	1,03 [0,86-1,23]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2 142 (5,2%)	105 (5,0%)	0,97 [0,77-1,23]	0,93 [0,73-1,18]
Dernière dose depuis >9 mois	1 477 (3,6%)	80 (3,8%)	1,06 [0,81-1,39]	1,09 [0,82-1,44]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	1 267 (3,1%)	64 (3,0%)	1,03 [0,76-1,39]	1,14 [0,84-1,55]
Dernière dose depuis 1-3 mois	2 682 (6,5%)	146 (7,0%)	1,09 [0,87-1,37]	1,10 [0,87-1,39]
Dernière dose depuis 3-6 mois	4 116 (9,9%)	194 (9,2%)	0,89 [0,72-1,10]	0,93 [0,74-1,15]
Dernière dose depuis 6-9 mois	1 611 (3,9%)	83 (4,0%)	1,02 [0,75-1,39]	1,14 [0,83-1,58]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau 8. Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital selon le mode de contraception

	TEMOINS (N=89 375)	CAS (N=4 610)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Pas de contraception hormonale***, n(%)	(N=63 841)	(N=3 078)		
Aucune vaccination	20 626 (32,3%)	923 (30,0%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	5,760 (9,0%)	276 (9,0%)	1,07 [0,92-1,24]	1,05 [0,90-1,22]
Dernière dose depuis 1-3 mois	7,356 (11,5%)	410 (13,3%)	1,30 [1,13-1,49]	1,28 [1,11-1,48]
Dernière dose depuis 3-6 mois	9,252 (14,5%)	467 (15,2%)	1,15 [1,00-1,32]	1,11 [0,96-1,28]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,683 (5,8%)	202 (6,6%)	1,23 [1,03-1,46]	1,17 [0,98-1,40]
Dernière dose depuis >9 mois	2,632 (4,1%)	124 (4,0%)	1,05 [0,84-1,31]	1,02 [0,81-1,28]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	1 831 (2,9%)	76 (2,5%)	0,89 [0,68-1,16]	0,90 [0,69-1,18]
Dernière dose depuis 1-3 mois	4 215 (6,6%)	200 (6,5%)	1,04 [0,87-1,25]	1,03 [0,85-1,25]
Dernière dose depuis 3-6 mois	6 140 (9,6%)	276 (9,0%)	0,96 [0,81-1,13]	0,94 [0,79-1,12]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2 346 (3,7%)	124 (4,0%)	1,17 [0,91-1,50]	1,21 [0,94-1,57]
Contraception hormonale, n(%)	(N=25 534)	(N=1 532)		
Aucune vaccination	5 945 (23,3%)	403 (26,3%)	1,0 [référence]	1,0 [référence]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2 776 (10,9%)	139 (9,1%)	0,75 [0,60-0,93]	0,87 [0,70-1,10]
Dernière dose depuis 1-3 mois	3 348 (13,1%)	207 (13,5%)	0,90 [0,73-1,11]	1,02 [0,82-1,27]
Dernière dose depuis 3-6 mois	4 291 (16,8%)	248 (16,2%)	0,78 [0,64-0,96]	0,90 [0,72-1,12]
Dernière dose depuis 6-9 mois	1 416 (5,5%)	89 (5,8%)	0,85 [0,65-1,11]	0,93 [0,69-1,25]
Dernière dose depuis >9 mois	891 (3,5%)	57 (3,7%)	0,80 [0,57-1,12]	0,94 [0,66-1,34]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	906 (3,5%)	48 (3,1%)	0,76 [0,54-1,08]	0,99 [0,69-1,43]
Dernière dose depuis 1-3 mois	1 940 (7,6%)	123 (8,0%)	0,91 [0,70-1,19]	1,14 [0,86-1,51]
Dernière dose depuis 3-6 mois	2 823 (11,1%)	161 (10,5%)	0,73 [0,57-0,93]	0,91 [0,69-1,18]
Dernière dose depuis 6-9 mois	1 198 (4,7%)	57 (3,7%)	0,58 [0,40-0,83]	0,77 [0,52-1,14]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

*** absence de contraception ou contraception non hormonale

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ne modifiaient pas substantiellement les résultats de l'association entre la primovaccination dans les 1-3 mois précédents et le risque de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital. Cela était vrai pour les analyses restreignant la population aux femmes de 18 à 50 ans (Tableau S1, OR : 1,20 [1,07 ; 1,36]), après exclusion des femmes bénéficiaires de la CMU-C (Tableau S2, OR : 1,18 [1,03 ; 1,35]) ou des femmes identifiées avec un antécédent d'infection à SARS-Cov-2 dans les deux mois précédant la date index (Tableau S3, OR : 1,22 [1,08 ; 1,38]). Cela était également vrai pour les analyses de sensibilité qui avait pour objectif de préciser la définition des cas : en restreignant les analyses aux femmes identifiées à l'aide de codes CIM-10 (N92.0 et N92.1) spécifiques des saignements menstruels abondants (Tableau S4, OR : 1,19 [1,05 ; 1,35]) ou en excluant les femmes avec un antécédent de menstruations abondantes dans l'année précédente (Tableau S5, OR : 1,21 [1,07-1,36]) ou celles pour lesquelles nous avons identifié une cause possible de saignements menstruels abondants (Tableau S6, OR : 1,24 [1,07 ; 1,42]).

Discussion

A partir des données de l'ensemble des femmes de 15-50 ans de la population française, cette étude cas-témoins a permis de mettre en évidence un sur-risque de l'ordre de + 20 % de saignements menstruels abondants ayant mené à une prise en charge à l'hôpital dans les 1 à 3 mois suivant l'administration d'un vaccin à ARNm contre le COVID-19 en primovaccination. Il s'agissait principalement de séjours hospitaliers de moins de 24h n'ayant pas nécessité de transfusion ou de soins intensifs. L'association était robuste à la stratification sur l'âge et à diverses analyses de sensibilité, et elle était plus forte chez les femmes qui n'étaient pas sous contraceptif hormonal et chez celles habitant dans des communes défavorisées sur le plan socioéconomique. D'après nos estimations, de l'ordre de 100 cas de saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital entre le 12 mai 2021 et le 31 août 2022 en France pourraient être attribuables à la primovaccination.

Les informations disponibles dans le SNDS permettent d'identifier les cas de saignements menstruels abondants à l'hôpital, mais pas les cas moins sévères ou ceux pour lesquels une prise en charge ambulatoire a pu permettre d'éviter une hospitalisation. Plusieurs éléments fournissent des arguments en faveur de la validité des cas tels que nous les avons identifiés, notamment le fait que l'association d'intérêt soit observée seulement parmi les femmes n'utilisant pas de contraception hormonale – puisque la contraception

hormonale réduit généralement les saignements menstruels (22,23) – ainsi que la robustesse des résultats aux variations de la définition des cas (restriction aux codes diagnostiques les plus spécifiques de saignements menstruels abondants ou exclusion des femmes ayant un diagnostic de pathologie comme cause possible de saignements menstruels abondants). Toutefois, cette restriction du champ de l'étude aux cas pris en charge à l'hôpital a des conséquences importantes pour l'interprétation des résultats. En premier lieu, ce travail ne porte que sur les cas les plus graves, ce qui signifie qu'il sous-estime la fréquence globale de survenue de saignements menstruels abondants au décours de la vaccination. Ceci pourrait expliquer l'association particulièrement marquée observée dans le sous-groupe des femmes résidant dans les communes les plus défavorisées, alors que parmi les femmes résidant dans les communes les moins défavorisées socio-économiquement d'éventuels problèmes de saignements menstruels abondants survenus après la vaccination ont pu être pris en charge en ambulatoire sans donner lieu à une hospitalisation.

L'ampleur de l'association entre la vaccination et la survenue de saignements menstruels abondants mesurée dans cette étude nécessite d'être interprétée avec précaution. En effet, les informations disponibles dans le SNDS ne permettent pas d'affirmer qu'après la vaccination toutes les femmes considérées comme témoins ont bien été indemnes de problèmes de saignements menstruels abondants si ceux-ci ont été pris en charge exclusivement en ambulatoire. Pour cette raison, l'association entre la vaccination et la survenue de saignements menstruels abondants pourrait être sous-estimée dans cette étude. D'autre part, on ne peut pas exclure que l'association mise en évidence soit au moins en partie expliquée par un phénomène de confusion résiduelle. Nous avons limité ce risque grâce à l'utilisation d'un schéma d'étude et de méthodes statistiques adaptés. En effet, l'appariement et les ajustements ont permis de tenir compte dans les analyses des différences entre les caractéristiques individuelles mesurables qui sont des facteurs déterminants de l'accès aux soins et de l'état de santé : notamment âge, indicateurs socio-économiques individuels et contextuels, comorbidités, caractéristiques de recours aux soins. De plus, les résultats étaient robustes aux variations des critères de sélection de la population d'étude ; en effet, les résultats restaient inchangés après exclusion, dans les analyses de sensibilité, des femmes ayant eu une infection récente à SARS-CoV-2, ainsi que de celles ayant une cause identifiée de saignements menstruels abondants. Pour objectiver l'effet potentiel d'un éventuel biais de confusion non mesuré, nous avons déterminé la e-value (24), qui représente la force de l'association qu'il faudrait entre un tel facteur de confusion et les saignements menstruels abondants d'une part, et entre ce facteur de confusion et le vaccin d'autre part, pour expliquer l'association observée. La valeur de la e-value était égale à 1,69, et celle de la borne de l'intervalle de confiance la plus proche d'une absence d'effet était de 1,34. Cette e-value relativement faible suggère qu'on ne peut pas exclure que l'association mise en évidence soit expliquée par un effet de confusion résiduelle.

A ce jour, assez peu d'études portant spécifiquement sur l'association entre la vaccination contre le COVID-19 et la survenue de saignements menstruels abondants ont été publiées. Deux études norvégiennes,

utilisant un schéma de type SCCS (self-controlled case series) ont mis en évidence un risque augmenté de saignements menstruels abondants lors du premier cycle post-vaccination par rapport au dernier cycle avant vaccination, l'une (3) chez les jeunes filles de 12-15 ans et l'autre (5) chez les femmes de 18-30 ans. Une autre étude norvégienne portant sur une population de femmes sans menstruations (7) a observé une augmentation de risque de saignements utérins inattendus, à la fois chez des femmes ménopausées, pré-ménopausées ou péri-ménopausées.

D'autres études n'ont pas mis en évidence d'association entre vaccination anti-COVID-19 et survenue de saignements menstruels abondants. Dans une étude au Royaume-Uni sur des données collectées avant l'attention des médias sur l'existence possible d'un lien entre vaccination anti-COVID-19 et troubles menstruels, le COVID-19 lui-même, mais pas la vaccination, était associé à une augmentation du risque de troubles menstruels (14). Dans une étude visant à étudier l'augmentation de risque spécifiquement chez des femmes avec une endométriose, les auteurs n'ont pas observé d'augmentation de saignements menstruels abondants (25). Une vaste étude menée à partir des registres de données de la population suédoise n'a pas non plus mis en évidence d'augmentation des recours aux soins pour saignements menstruels abondants dans les 8 à 90 jours suivant la vaccination parmi les femmes pré-ménopausées (6). Toutefois, la période à risque considérée dans cette étude débutait très précocement (dès 8 jours) après la vaccination, ce qui a pu conduire à masquer une éventuelle augmentation du risque survenant dans un délai un peu plus tardif. Dans notre étude, le risque était augmenté au cours des deuxième et troisième mois suivant la vaccination mais pas au cours du premier mois, reflétant vraisemblablement le délai entre le début des symptômes et leur prise en charge à l'hôpital. De plus, dans l'étude suédoise, l'événement d'intérêt était très majoritairement (dans 99% des cas) un recours aux soins en ambulatoire, un critère plus sensible mais probablement moins spécifique que lorsque ces symptômes nécessitent une hospitalisation ; par ailleurs, les informations utilisées ne permettent pas d'établir si le recours aux soins avait été motivé par un trouble apparu après la vaccination ou programmé de plus longue date, ce qui a pu conduire à biaiser l'estimation mesurée vers l'absence d'association.

L'utilisation des données du SNDS nous a permis d'identifier l'ensemble des hospitalisations avec ou sans hébergement de nuit pour saignements menstruels abondants (tels qu'identifiés à partir des codes CIM-10 d'hospitalisation) survenues en France au cours de la période d'étude. L'exhaustivité des données de vaccination, notamment des dates d'injection, a également permis une bonne identification de l'exposition. Ainsi, les délais entre la vaccination et la date index pour les cas et les témoins ont pu être déterminés de manière précise et comparable entre cas et témoins. La période des 1-3 mois suivant la primovaccination apparaît comme particulièrement concernée par ce risque, toutefois on ne peut exclure qu'il survienne plus tôt après l'administration du vaccin compte tenu du délai probable entre les premiers symptômes et l'hospitalisation.

En conclusion, cette étude fournit de nouveaux arguments en faveur de l'existence d'un risque augmenté de troubles à type de saignements menstruels abondants au décours de la vaccination contre le COVID-19 par vaccin à ARNm. Plus spécifiquement, elle suggère qu'une telle augmentation de risque pourrait survenir au cours de la période des trois mois suivant la primo-vaccination. Selon nos estimations, l'augmentation de risque se serait traduite par de l'ordre de 100 cas pris en charge en milieu hospitalier en France entre mai 2021 et août 2022, période durant laquelle la majorité des femmes a été vaccinée. En revanche, les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de saignements menstruels abondants au décours des doses de rappel.

Bibliographie

1. ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 26/11/21 au 09/12/2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-26-11-21-au-09-12-2021>
2. ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19 - Période du 30/09/2022 au 20/10/2022 [Internet]. 2022-10-28. 2022 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-le-covid-19-periode-du-30-09-2022-au-20-10-2022>
3. Caspersen IH, Juvet LK, Feiring B, Laake I, Robertson AH, Mjaaland S, et al. Menstrual disturbances in 12- to 15-year-old girls after one dose of COVID-19 Comirnaty vaccine: Population-based cohort study in Norway. *Vaccine* [Internet]. 2023 Jan 9;41(2):614–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36517325>
4. Trogstad L, Laake I, Robertson AH, Mjaaland S, Caspersen IH, Juvet LK, et al. Heavy bleeding and other menstrual disturbances in young women after COVID-19 vaccination. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.088>
5. Trogstad L, Laake I, Robertson AH, Mjaaland S, Caspersen IH, Juvet LK, et al. Heavy bleeding and other menstrual disturbances in young women after COVID-19 vaccination. [cited 2023 Oct 25]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.088>
6. Ljung R, Xu Y, Sundström A, Leach S, Hallberg E, Bygdell M, et al. Association between SARS-CoV-2 vaccination and healthcare contacts for menstrual disturbance and bleeding in women before and after menopause: nationwide, register based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2023 May 3;e074778. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2023-074778>
7. Blix K, Laake I, Juvet L, Robertson AH, Caspersen IH, Mjaaland S, et al. Unexpected vaginal bleeding and COVID-19 vaccination in nonmenstruating women. *Sci Adv* [Internet]. 2023 Sep 22 [cited 2023 Oct 25];9(38):eadg1391. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37738335>
8. Baena-García L, Aparicio VA, Molina-López A, Aranda P, Cámara-Roca L, Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: The EVA project. *Women's Heal* [Internet]. 2022 Jan 14;18:174550572211222. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745505722112227>
9. Lee KMN, Junkins EJ, Luo C, Fatima UA, Cox ML, Clancy KBH. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv* [Internet]. 2022 Jul 15;8(28). Available

from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abm7201>

10. Male V. Menstruation and covid-19 vaccination. *BMJ* [Internet]. 2022 Jan 26;o142. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.o142>
11. Al-Furaydi A, Alrobaish SA, Al-Sowayan N. The COVID-19 vaccines and menstrual disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023 Feb;27(3):1185–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36808367>
12. Chiang M, Shih L, Lu C, Fang S. The COVID-19 vaccine did not affect the basal immune response and menstruation in female athletes. *Physiol Rep* [Internet]. 2023 Feb 7;11(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.15556>
13. Darney BG, Boniface ER, Van Lamsweerde A, Han L, Matteson KA, Cameron S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on menstrual bleeding quantity: An observational cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2023 Jun 10;130(7):803–12. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17471>
14. Alvergne A, Kountourides G, Argentieri MA, Agyen L, Rogers N, Knight D, et al. A retrospective case-control study on menstrual cycle changes following COVID-19 vaccination and disease. *iScience*. 2023 Apr 21;26(4):106401.
15. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Bertrand M, Jabagi M-J, 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. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2022 Aug;19:100441. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666776222001351>
16. Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. Vol. 175, *Annals of Internal Medicine*. 2022. p. 1250–7.
17. 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* [Internet]. 2009 Dec 22 [cited 2023 May 8];9(1):33. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-33>
18. Rachas A, Gastaldi-Ménager C, Denis P, Barthélémy P, Constantinou P, Drouin J, et al. The Economic Burden of Disease in France From the National Health Insurance Perspective: The Healthcare Expenditures and

- Conditions Mapping Used to Prepare the French Social Security Funding Act and the Public Health Act. *Med Care*. 2022;60(9):655–64.
19. Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Attributable Risk Estimation in Case-Control Studies. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1994;16(1):51–64. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article/498296/Attributable>
 20. 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* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 May 4];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752614/>
 21. Greenland S. Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* [Internet]. 1987 Sep;6(6):701–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.4780060607>
 22. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 31;2022(5).
 23. French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, et al. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jul 19 [cited 2023 May 13];2010(2). Available from: <https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.universite-paris-saclay.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001776.pub2/full>
 24. Haneuse S, Vanderweele TJ, Arterburn D. Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies. 2019; Available from: <https://evaluate.hmdc.harvard.edu/app/>
 25. Martínez-Zamora MÁ, Feixas G, Gracia M, Rius M, Quintas L, de Guirior C, et al. Evaluation of menstrual symptoms after Coronavirus disease 2019 vaccination in women with endometriosis. *Women's Heal*. 2023;19.

Suppléments

Figure S1 : Distribution du nombre mensuel de cas de saignements menstruels abondants pris en charge à l'hôpital entre le 12/05/2021 et le 31/08/2022

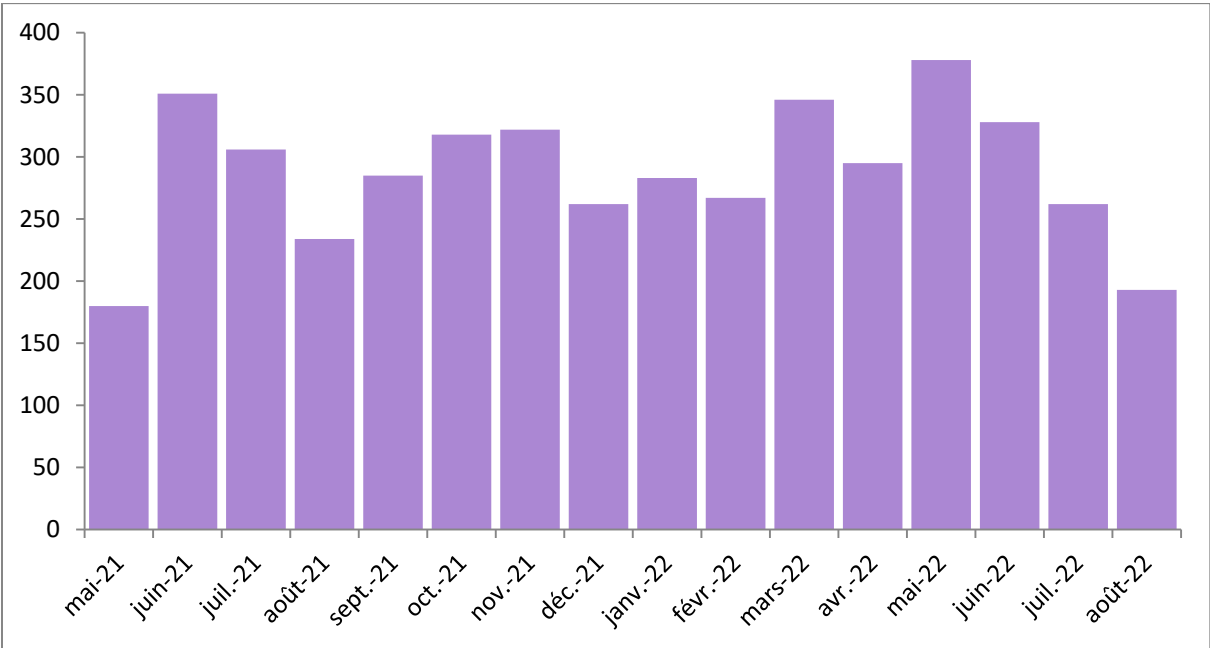


Tableau S1. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital après exclusion des moins de 18 ans

	TEMOINS (N= 86,207)	CAS (N= 4,484)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	25,362 (29.4%)	1,275 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	10,988 (12.7%)	525 (11.7%)	0.92 [0.82-1.02]	0.96 [0.86-1.08]
Dernière dose depuis 1-3 mois	16,469 (19.1%)	921 (20.5%)	1.11 [1.00-1.23]	1.16 [1.04-1.28]
Dernière dose depuis 3-6 mois	22,022 (25.5%)	1,136 (25.3%)	1.00 [0.90-1.10]	1.03 [0.92-1.14]
Dernière dose depuis 6-9 mois	8,185 (9.5%)	456 (10.2%)	1.12 [0.99-1.28]	1.14 [1.00-1.31]
Dernière dose depuis >9 mois	3,181 (3.7%)	171 (3.8%)	1.08 [0.90-1.29]	1.07 [0.88-1.29]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	25,362 (29.4%)	1,275 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	8,268 (9.6%)	402 (9.0%)	0.95 [0.84-1.07]	0.98 [0.86-1.12]
Dernière dose depuis 1-3 mois	10,356 (12.0%)	600 (13.4%)	1.17 [1.04-1.31]	1.20 [1.07-1.36]
Dernière dose depuis 3-6 mois	13,122 (15.2%)	703 (15.7%)	1.05 [0.93-1.17]	1.07 [0.95-1.20]
Dernière dose depuis 6-9 mois	4,678 (5.4%)	279 (6.2%)	1.15 [0.99-1.34]	1.14 [0.98-1.33]
Dernière dose depuis >9 mois	3,168 (3.7%)	168 (3.7%)	0.99 [0.82-1.20]	1.01 [0.83-1.23]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2,720 (3.2%)	123 (2.7%)	0.87 [0.70-1.07]	0.94 [0.76-1.17]
Dernière dose depuis 1-3 mois	6,113 (7.1%)	321 (7.2%)	1.03 [0.88-1.20]	1.08 [0.92-1.27]
Dernière dose depuis 3-6 mois	8,900 (10.3%)	433 (9.7%)	0.90 [0.78-1.03]	0.94 [0.81-1.09]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,520 (4.1%)	180 (4.0%)	0.95 [0.77-1.17]	1.06 [0.86-1.32]

* Régression logistique conditionnelle

*** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau S2. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital après exclusion des femmes bénéficiaires de la CMU-C

	TEMOINS (N=59,123)	CAS (N=3,611)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n (%)				
Aucune vaccination	15,375 (26.0%)	911 (25.2%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	7,954 (13.5%)	442 (12.2%)	0.92 [0.81-1.04]	0.91 [0.80-1.04]
Dernière dose depuis 1-3 mois	11,964 (20.2%)	783 (21.7%)	1.13 [1.00-1.26]	1.12 [0.99-1.26]
Dernière dose depuis 3-6 mois	15,685 (26.5%)	954 (26.4%)	1.03 [0.91-1.15]	0.99 [0.88-1.12]
Dernière dose depuis 6-9 mois	5,873 (9.9%)	377 (10.4%)	1.14 [0.98-1.33]	1.11 [0.95-1.29]
Dernière dose depuis >9 mois	2,272 (3.8%)	144 (4.0%)	1.13 [0.92-1.39]	1.08 [0.87-1.33]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	15,375 (26.0%)	911 (25.2%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	5,998 (10.1%)	336 (9.3%)	0.94 [0.82-1.08]	0.94 [0.81-1.08]
Dernière dose depuis 1-3 mois	7,575 (12.8%)	515 (14.3%)	1.19 [1.04-1.36]	1.18 [1.03-1.35]
Dernière dose depuis 3-6 mois	9,434 (16.0%)	581 (16.1%)	1.04 [0.91-1.18]	0.99 [0.86-1.14]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,383 (5.7%)	226 (6.3%)	1.14 [0.96-1.35]	1.09 [0.91-1.30]
Dernière dose depuis >9 mois	2,262 (3.8%)	143 (4.0%)	1.09 [0.88-1.34]	1.05 [0.84-1.31]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	1,956 (3.3%)	106 (2.9%)	0.87 [0.69-1.11]	0.86 [0.68-1.10]
Dernière dose depuis 1-3 mois	4,389 (7.4%)	268 (7.4%)	1.01 [0.85-1.21]	1.01 [0.84-1.21]
Dernière dose depuis 3-6 mois	6,251 (10.6%)	373 (10.3%)	0.98 [0.83-1.15]	0.96 [0.82-1.14]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2,500 (4.2%)	152 (4.2%)	1.03 [0.82-1.31]	1.06 [0.83-1.35]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau S3. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital après exclusion des femmes avec un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

	TEMOINS (N=79,390)	CAS (N=4,312)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	24,242 (30.5%)	1,247 (28.9%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	10,343 (13.0%)	520 (12.1%)	0.93 [0.83-1.04]	0.97 [0.86-1.09]
Dernière dose depuis 1-3 mois	14,453 (18.2%)	870 (20.2%)	1.13 [1.02-1.25]	1.16 [1.04-1.30]
Dernière dose depuis 3-6 mois	19,966 (25.1%)	1,083 (25.1%)	1.01 [0.91-1.12]	1.04 [0.93-1.15]
Dernière dose depuis 6-9 mois	7,124 (9.0%)	414 (9.6%)	1.11 [0.96-1.27]	1.12 [0.97-1.29]
Dernière dose depuis >9 mois	3,262 (4.1%)	178 (4.1%)	1.08 [0.90-1.29]	1.06 [0.88-1.29]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	24,242 (30.5%)	1,247 (28.9%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	8,185 (10.3%)	410 (9.5%)	0.97 [0.86-1.10]	1.00 [0.88-1.14]
Dernière dose depuis 1-3 mois	10,037 (12.6%)	601 (13.9%)	1.19 [1.06-1.34]	1.22 [1.08-1.38]
Dernière dose depuis 3-6 mois	12,268 (15.5%)	677 (15.7%)	1.05 [0.93-1.18]	1.07 [0.95-1.21]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,955 (5.0%)	247 (5.7%)	1.13 [0.96-1.32]	1.09 [0.93-1.29]
Dernière dose depuis >9 mois	3,250 (4.1%)	175 (4.1%)	1.00 [0.83-1.20]	1.00 [0.82-1.22]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2,158 (2.7%)	110 (2.6%)	0.85 [0.68-1.07]	0.90 [0.72-1.14]
Dernière dose depuis 1-3 mois	4,416 (5.6%)	269 (6.2%)	1.01 [0.86-1.19]	1.04 [0.88-1.24]
Dernière dose depuis 3-6 mois	7,698 (9.7%)	406 (9.4%)	0.91 [0.79-1.06]	0.94 [0.81-1.10]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,181 (4.0%)	170 (3.9%)	0.95 [0.77-1.17]	1.06 [0.85-1.32]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités

Tableau S4. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital restreinte aux cas avec un code diagnostique (N92) plus spécifique

	TEMOINS (N=75,896)	CAS (N=3,921)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	22,381 (29.5%)	1,137 (29.0%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	9,610 (12.7%)	446 (11.4%)	0.87 [0.77-0.98]	0.91 [0.80-1.03]
Dernière dose depuis 1-3 mois	14,429 (19.0%)	808 (20.6%)	1.09 [0.98-1.21]	1.12 [1.00-1.26]
Dernière dose depuis 3-6 mois	19,298 (25.4%)	986 (25.1%)	0.97 [0.87-1.08]	0.99 [0.88-1.10]
Dernière dose depuis 6-9 mois	7,266 (9.6%)	389 (9.9%)	1.05 [0.91-1.21]	1.05 [0.91-1.22]
Dernière dose depuis >9 mois	2,912 (3.8%)	155 (4.0%)	1.05 [0.86-1.27]	1.03 [0.84-1.26]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	22,381 (29.5%)	1,137 (29.0%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	7,273 (9.6%)	335 (8.5%)	0.88 [0.77-1.01]	0.91 [0.79-1.04]
Dernière dose depuis 1-3 mois	9,129 (12.0%)	534 (13.6%)	1.17 [1.03-1.32]	1.19 [1.05-1.35]
Dernière dose depuis 3-6 mois	11,436 (15.1%)	601 (15.3%)	1.02 [0.90-1.15]	1.02 [0.90-1.16]
Dernière dose depuis 6-9 mois	4,224 (5.6%)	237 (6.0%)	1.07 [0.91-1.26]	1.04 [0.88-1.23]
Dernière dose depuis >9 mois	2,900 (3.8%)	153 (3.9%)	0.98 [0.80-1.20]	0.99 [0.80-1.21]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2,337 (3.1%)	111 (2.8%)	0.89 [0.71-1.12]	0.95 [0.75-1.20]
Dernière dose depuis 1-3 mois	5,300 (7.0%)	274 (7.0%)	0.98 [0.83-1.15]	1.01 [0.85-1.20]
Dernière dose depuis 3-6 mois	7,862 (10.4%)	385 (9.8%)	0.89 [0.76-1.03]	0.92 [0.79-1.08]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,054 (4.0%)	154 (3.9%)	0.91 [0.73-1.14]	1.01 [0.80-1.27]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau S5. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital après exclusion des femmes ayant un antécédent de menstruations abondantes dans l'année précédente

	TEMOINS (N=88,576)	CAS (N=4,571)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	26,301 (29.7%)	1,308 (28.6%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	11,155 (12.6%)	534 (11.7%)	0.93 [0.83-1.03]	0.97 [0.87-1.09]
Dernière dose depuis 1-3 mois	16,709 (18.9%)	936 (20.5%)	1.12 [1.01-1.24]	1.16 [1.05-1.29]
Dernière dose depuis 3-6 mois	22,318 (25.2%)	1,143 (25.0%)	0.99 [0.90-1.10]	1.02 [0.92-1.13]
Dernière dose depuis 6-9 mois	8,596 (9.7%)	467 (10.2%)	1.10 [0.97-1.26]	1.12 [0.98-1.28]
Dernière dose depuis >9 mois	3,497 (3.9%)	183 (4.0%)	1.07 [0.89-1.28]	1.06 [0.88-1.27]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	26,301 (29.7%)	1,308 (28.6%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	8,436 (9.5%)	411 (9.0%)	0.96 [0.85-1.09]	0.99 [0.88-1.13]
Dernière dose depuis 1-3 mois	10,608 (12.0%)	614 (13.4%)	1.18 [1.05-1.32]	1.21 [1.07-1.36]
Dernière dose depuis 3-6 mois	13,448 (15.2%)	709 (15.5%)	1.03 [0.92-1.16]	1.05 [0.93-1.18]
Dernière dose depuis 6-9 mois	5,070 (5.7%)	289 (6.3%)	1.12 [0.97-1.30]	1.11 [0.95-1.29]
Dernière dose depuis >9 mois	3,484 (3.9%)	180 (3.9%)	0.99 [0.83-1.19]	1.01 [0.83-1.22]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	2,719 (3.1%)	123 (2.7%)	0.87 [0.70-1.07]	0.93 [0.75-1.16]
Dernière dose depuis 1-3 mois	6,101 (6.9%)	322 (7.0%)	1.03 [0.89-1.20]	1.08 [0.92-1.27]
Dernière dose depuis 3-6 mois	8,870 (10.0%)	434 (9.5%)	0.90 [0.78-1.04]	0.94 [0.81-1.09]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,539 (4.0%)	181 (4.0%)	0.95 [0.77-1.17]	1.06 [0.85-1.31]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Tableau S6. Analyse de sensibilité : Association entre statut vaccinal et saignements menstruels abondants ayant nécessité une prise en charge à l'hôpital après exclusion des femmes pour lesquelles une cause de saignement a été identifiée avant la date index

	TEMOINS (N= 55,372)	CAS (N= 3,067)	Modèle non ajusté*	Modèle ajusté**
			OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Globalement, n(%)				
Aucune vaccination	16,497 (29.8%)	870 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
≥1 dose de vaccin				
Dernière dose depuis 0-1 mois	7,018 (12.7%)	374 (12.2%)	0.97 [0.85-1.11]	0.99 [0.87-1.14]
Dernière dose depuis 1-3 mois	10,165 (18.4%)	624 (20.3%)	1.16 [1.02-1.31]	1.18 [1.04-1.34]
Dernière dose depuis 3-6 mois	13,959 (25.2%)	770 (25.1%)	1.00 [0.89-1.13]	1.01 [0.90-1.15]
Dernière dose depuis 6-9 mois	5,491 (9.9%)	308 (10.0%)	1.05 [0.89-1.23]	1.04 [0.88-1.22]
Dernière dose depuis >9 mois	2,242 (4.0%)	121 (3.9%)	1.02 [0.82-1.27]	1.01 [0.81-1.27]
Selon le type de dernière dose reçue, n (%)				
Aucune vaccination	16,497 (29.8%)	870 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Primo-vaccination				
Dernière dose depuis 0-1 mois	5,300 (9.6%)	280 (9.1%)	0.98 [0.84-1.13]	0.99 [0.85-1.15]
Dernière dose depuis 1-3 mois	6,478 (11.7%)	407 (13.3%)	1.21 [1.05-1.40]	1.24 [1.07-1.42]
Dernière dose depuis 3-6 mois	8,454 (15.3%)	476 (15.5%)	1.05 [0.91-1.21]	1.06 [0.92-1.22]
Dernière dose depuis 6-9 mois	3,274 (5.9%)	189 (6.2%)	1.09 [0.91-1.30]	1.07 [0.89-1.29]
Dernière dose depuis >9 mois	2,238 (4.0%)	121 (3.9%)	0.97 [0.77-1.21]	0.97 [0.77-1.22]
Rappel				
Dernière dose depuis 0-1 mois	1,718 (3.1%)	94 (3.1%)	1.02 [0.80-1.30]	1.06 [0.83-1.36]
Dernière dose depuis 1-3 mois	3,687 (6.7%)	217 (7.1%)	1.09 [0.90-1.31]	1.11 [0.92-1.34]
Dernière dose depuis 3-6 mois	5,505 (9.9%)	294 (9.6%)	0.93 [0.78-1.10]	0.94 [0.79-1.12]
Dernière dose depuis 6-9 mois	2,221 (4.0%)	119 (3.9%)	0.88 [0.68-1.14]	0.90 [0.69-1.16]

* Régression logistique conditionnelle

** Régression logistique conditionnelle ajustée sur les caractéristiques socio-démographiques, les indicateurs d'accès aux soins, les comorbidités et les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 dans les deux mois précédant la date index

Annexe

Liste des codes CIM-10 et CCAM des causes possibles de saignements menstruels abondants

	Codes CIM-10 / CCAM	Libellé
Affections inflammatoires de l'appareil génital		
	N70	Salpingite et ovarite
	N71	Affections inflammatoires de l'utérus, à l'exclusion du col
	N72	Affections inflammatoires du col de l'utérus
	N73	Autres affections inflammatoires pelviennes de la femme
	N74	Affections inflammatoires pelviennes de la femme, au cours de maladies classées ailleurs
	N75	Affection de la glande de Bartholin
	N76	Autres inflammations du vagin et de la vulve
	N77	Ulcération et inflammation vulvo-vaginales au cours de maladies classées ailleurs
Affections non-inflammatoires de l'appareil génital et fibromes utérins		
<i>Affections non-inflammatoires</i>	N80	Endométriose
	N81	Prolapsus génital
	N82	Fistules de l'appareil génital de la femme
	N83	Affections non inflammatoires de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du ligament large
	N84	Polype de l'appareil génital de la femme
	N85	Autres affections non inflammatoires de l'utérus, sauf le col
	N86	Erosion et ectropion du col de l'utérus
	N87	Dysplasie du col de l'utérus
	N88	Autres affections non inflammatoires du col de l'utérus
	N89	Autres affections non inflammatoires du vagin
	N90	Autres affections non inflammatoires de la vulve et du périnée
	N91	Aménorrhée, oligoménorrhée et hypoménorrhée
	N92	Ménorragie, polyménorrhée et métrorragie
	N93	Autres saignements anormaux de l'utérus et du vagin
	N94	Douleurs et autres affections des organes génitaux de la femme et du cycle menstruel
	N95	Troubles de la ménopause et autres troubles de la périménopause
<i>Fibromes utérins</i>	D25	Léiomyome de l'utérus
<i>Myomectomie</i>	JKFA016	Myomectomie unique de l'utérus, par laparotomie
	JKFA022	Myomectomie multiple de l'utérus, par laparotomie
	JKFA033	Myomectomie de l'utérus, par abord vaginal
	JKFC001	Myomectomie de l'utérus avec hystérotomie, par coelioscopie
	JKFC004	Myomectomie de l'utérus sans hystérotomie, par coelioscopie

	JKFE002	Résection de myome de l'utérus, par hystérocopie
<i>Endométréctomie /curetage (durant le séjour)</i>	JKNE001	Abrasion de la muqueuse de l'utérus [Endométréctomie], par hystérocopie
	JKQE001	Hystérocopie avec curetage de la cavité de l'utérus
	JKFE001	Exérèse de polype de l'utérus, par hystérocopie
	JKND001	Destruction de la muqueuse utérine par thermocontact, par voie vaginale
	JKGD002	Curetage de la cavité de l'utérus à visée thérapeutique
Anémies		
	D50	Anémie par carence en fer
	D62	Anémie post-hémorragique aiguë
	D648	Autres anémies précisées
	D649	Anémie, sans précision
Cancers		
	(Cartogra- phie*)	Cancer actif / cancer en cours de surveillance / tumeur maligne et à évolution imprévisible / kyste de l'ovaire (durant le séjour)
Maladies auto-immunes		
	(Cartogra- phie*)	MICI / spondylarthrite / polyarthrite / autres maladies inflammatoires chroniques

* cf référence 18