



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

Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de COVID-19 après un schéma vaccinal complet en France

**Laura Semenzato, Jérémie Botton, Jérôme Drouin, Bérangère
Barricault, Marion Bertrand, Marie-Joëlle Jabagi, François Cuenot,
Kim Bouillon, Stéphane le Vu, Rosemary Dray-Spira, Alain Weill,
Mahmoud Zureik**

11 Février 2022

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur mahmoud.zureik@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

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

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

Table des matières

RÉSUMÉ	3
INTRODUCTION	7
MÉTHODES	8
Sources de données	8
Caractéristiques sociodémographiques et médicales.....	9
Critères de jugement.....	10
Analyse statistique	11
Autorisation réglementaire et aspect éthique.....	11
RÉSULTATS.....	12
DISCUSSION	15
RÉFÉRENCES	42

RÉSUMÉ

Contexte : Avant la disponibilité des vaccins, les principaux facteurs de risque d'hospitalisation et/ou de décès pour COVID-19 étaient de loin l'âge, ainsi que certaines comorbidités telles que l'obésité, le diabète, la trisomie 21, le retard mental, la transplantation rénale ou pulmonaire, l'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse ou le cancer actif du poumon. Les vaccins ont une efficacité majeure (de l'ordre de 90%) pour prévenir les formes sévères de COVID-19, mais il se pose la question d'une meilleure compréhension des facteurs de risque résiduel de certains groupes de la population.

Objectif : Identifier les caractéristiques sociodémographiques et médicales associées au risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 en France après un schéma vaccinal complet fin juillet 2021 (deux doses de vaccin ou un épisode de covid avec une dose de vaccin)¹.

Méthodes : L'étude, basée sur les données de la base nationale de vaccination COVID-19 VAC-SI couplées au Système national des données de santé (SNDS - données exhaustives de remboursement et d'hospitalisation en France), a porté sur l'ensemble des personnes ayant eu un schéma vaccinal complet avec les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna ou AstraZeneca en France au 31 juillet 2021 (données disponibles avec un recul minimum d'un mois à l'initiation de ce travail). Chaque personne a été suivie à partir du 14^e jour après la 2^{nde} injection (ou du 14^e jour après la 1^{ère} injection pour les personnes ayant été préalablement testées positives ou hospitalisées pour COVID-19), jusqu'à hospitalisation pour COVID-19, décès ou jusqu'au 31 août 2021. Des modèles de Cox ont été utilisés pour estimer les Hazards Ratios ajustés (HRa) d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 associés aux caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, indice de défavorisation sociale) et médicales (comorbidités chroniques, traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes oraux) après un schéma vaccinal complet.

Résultats : Un total de 28 031 641 personnes avec un schéma vaccinal complet au 31 juillet 2021 ont été incluses et suivies pendant en moyenne 80 jours (soit environ 2 milliards de personnes-jours). Au cours de ce suivi, 5 345 (19 pour 100 000) ont été hospitalisées et 996 (4 pour 100 000) sont décédées à l'hôpital pour COVID-19.

Dans cette population de sujets vaccinés, les risques d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 étaient associés à l'âge (par exemple, par rapport aux personnes de 45-54 ans, celles âgées de 85-89 ans avaient un risque 4 fois plus élevé d'être hospitalisées pour COVID-19 (HRa 4,0 [3,5-4,7]) et 38 fois plus élevé de décéder (HRa 38,0 [19,2- 75,2])), au sexe (les hommes avaient un risque d'hospitalisation 1,6 fois plus élevé (HRa 1,6 [1,5-1,7]) et un risque de décès 2 fois plus élevé (HRa 2,0 [1,7-2,3]) que les femmes) et au niveau de défavorisation sociale (les personnes résidant dans les

¹ La dose de rappel n'a débuté qu'en septembre 2021 pour les plus de 65 ans et personnes présentant des comorbidités

communes les plus défavorisées avaient un risque d'hospitalisation 1,3 fois plus élevé (HRa 1,3 [1,2-1,4]) et un risque de décès 1,5 fois plus élevé (HRa 1,5 [1,2-1,9]) que celles des communes les plus favorisées).

Les 47 affections chroniques étaient positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour COVID-19 à l'exception de la dyslipidémie traitée qui était négativement associée, et une majorité à un léger sur-risque de décès. Les associations les plus fortes étaient retrouvées pour la transplantation rénale (HRa 32,1 [28,0-36,9] et 33,9 [24,2-47,4]), la transplantation du poumon (HRa 13,7 [8,1-23,2] et 11,4 [1,5-88,5]), l'insuffisance rénale en dialyse (HRa 7,0 [5,9-8,2] et HRa 8,6 [6,3-11,7]), la mucoviscidose (HRa 6,3 [3,4-11,7] et 9,6 [1,3-73,4]), la trisomie 21 (HRa 3,9 [2,1- 7,3] et 45,1 [16,0-127,1]), le retard mental (HRa 3,6 [2,5-5,0] et 3,1 [1,0-10,0]) et le cancer actif du poumon (HRa 3,5 [2,7-4,4] et 6,5 [4,2-10,0]).

Les risques d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 étaient également augmentés chez les personnes vaccinées traitées par immunosuppresseurs (HRa 3,3 [2,8-3,8] et 2,4 [1,7-3,5], respectivement) ou corticoïdes oraux (HRa 2,8 [2,5-3,1] et 4,1 [3,3-5,1]).

Parmi les personnes hospitalisés pour COVID-19 après un schéma vaccinal complet, moins de 10% n'avaient aucune comorbidité identifiée, 12% présentaient une comorbidité, 16% deux comorbidités, 18% trois comorbidités, 16% quatre comorbidités et 27% cinq comorbidités ou plus. Parmi les personnes décédées au cours d'un séjour pour COVID-19 après un schéma vaccinal complet, ces proportions étaient respectivement de 2%, 7%, 14%, 19%, 19% et 39%. Les risques d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 augmentaient fortement avec le nombre de comorbidités : après ajustement, les patients vaccinés présentant une seule comorbidité étaient 2 fois plus à risque d'être hospitalisés pour COVID-19 (HRa 2,2 [2,0-2,5]) en comparaison aux patients vaccinés sans comorbidité identifiée. Le risque d'hospitalisation était respectivement triplé (HRa 3,8 [3,4- 4,3]) chez les patients vaccinés présentant 2 comorbidités, quintuplé (HRa 5,4 [4,8-6,1]) chez les patients vaccinés présentant 3 comorbidités, septuplé (HRa 7,8 [6,9-8,9]) chez les patients vaccinés présentant 4 comorbidités et multiplié par 13 (HRa 13,8 [12,2-15,6]) chez les patients vaccinés présentant 5 comorbidités.

Conclusion : Sur la base des données nationales exhaustives de vaccination, de remboursement et d'hospitalisation, cette étude a mis en évidence la très faible fréquence des cas d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 survenus sur la période de suivi à l'échelle de l'ensemble des personnes vaccinées en France au 31 juillet 2021. Le risque résiduel de forme sévère du COVID-19 après un schéma vaccinal complet restait fortement associé à l'âge et à la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Ce risque augmentait fortement avec le nombre de comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentaient une faible proportion des hospitalisations pour COVID et des décès. Ces résultats suggèrent l'importance de la vaccination et des mesures de prévention

complémentaires pour éviter un risque résiduel de formes sévères de COVID-19 chez les personnes vaccinées, en particulier les populations âgées, immunodéprimées et/ou polypathologiques.

Mots clés : vaccination ; COVID-19 ; hospitalisation ; décès ; maladies chroniques ; greffe d'organe ; traitements immunosuppresseurs ; corticoïdes oraux; caractéristiques sociodémographiques ; SNDS ; PMSI.

Ce qui est déjà connu

- ❖ L'âge a été mis en évidence comme le principal facteur de risque de développement d'une forme sévère de COVID-19 dans des populations non vaccinées.
- ❖ Le genre masculin et de nombreuses comorbidités (cardio-vasculaires, obésité, hypertension, cancer actif...) ont été associés à un risque plus élevé d'hospitalisation et/ou de décès lié au COVID-19 dans des populations non vaccinées.
- ❖ En France, sept pathologies ont été associées à des risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour COVID-19 supérieurs à 2 et de décès supérieurs à 4 chez les personnes non vaccinées : la trisomie 21 ; le retard mental; la transplantation rénale; la transplantation du poumon; la mucoviscidose; l'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse; le cancer actif du poumon.
- ❖ Ces associations étaient similaires au cours des deux premières vagues épidémiques.
- ❖ La vaccination a permis de réduire fortement le risque de développer une forme sévère de COVID-19 en diminuant le risque d'hospitalisation de 90% et le risque de décès de plus de 85%.

Ce que cette étude apporte

- ❖ Sur la période de suivi, parmi les 28 millions de personnes qui avaient eu un schéma vaccinal complet en France entre le 1 janvier et le 31 juillet 2021, seuls 5 354 hospitalisations et 996 décès hospitaliers pour COVID-19 étaient survenus jusqu'au 31 août 2021, témoignant une nouvelle fois du niveau élevé d'efficacité des vaccins pour prévenir les formes graves de la maladie.
- ❖ Parmi les personnes vaccinées, le risque résiduel de forme grave de COVID-19 apparaît fortement associé à l'âge, à la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, et à la présence de certaines comorbidités, en particulier la transplantation rénale ou du poumon, l'insuffisance rénale en dialyse, la mucoviscidose, le cancer actif du poumon, la trisomie 21 et le retard mental.
- ❖ Ce risque augmentait fortement avec le nombre de comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentaient une très faible proportion des hospitalisations pour COVID et des décès.
- ❖ Ces résultats suggèrent l'importance de la vaccination et des mesures de prévention complémentaires pour éviter le risque de formes sévères de COVID-19 chez les personnes vaccinées, en particulier les populations âgées, immunodéprimées et/ou polyopathologiques.

INTRODUCTION

Le syndrome respiratoire aigu sévère lié à l'infection par coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) est apparu en Chine fin 2019 et est très vite devenu une pandémie mondiale. Le virus s'est propagé rapidement dans le monde, et au 1^{er} février 2022, on estime à 382 millions le nombre de personnes infectées et à 5,7 millions le nombre de décès liés au virus.

De nombreux travaux ont vu le jour afin d'identifier les facteurs de risque d'hospitalisation et/ou de décès pour COVID-19. On citera notamment plusieurs études réalisées à partir de la plateforme Open SAFELY portant sur 17 millions de patients (29% de la population anglaise et 72% des assurés répertoriés dans la base de données du NHS) visant à identifier les facteurs de risque de décès pour COVID-19¹⁻³.

Deux études ont été réalisées par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE sur les données des deux premières « vagues » épidémiques en France, afin d'identifier les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités associées à un sur-risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19 et l'évolution éventuelle des associations entre les deux vagues de l'épidémie survenues en 2020. Ces études, publiées sous forme de deux rapports^{4,5} et d'un article scientifique⁶, sur des populations de sujets alors non vaccinés, ont montré que l'âge était le principal facteur de risque d'hospitalisation et/ou de décès pour COVID-19 et que les patients souffrant de certaines comorbidités présentaient un sur-risque. Des mesures de ces risques ont été estimées à partir de données exhaustives de la population résidant en France. Les associations entre le risque de forme grave de COVID-19 et la plupart des comorbidités étaient similaires lors des deux vagues épidémiques. Après correction des effets structurels de l'âge et des comorbidités, on observait une baisse de la mortalité pour COVID-19 à 30 jours lors de la 2^{ème} vague comparée à la 1^{ère} dans toutes les tranches d'âge inférieur à 90 ans, reflet probable de l'amélioration des soins pour COVID-19 au cours de l'épidémie.

La campagne de vaccination utilisant les vaccins approuvés contre le coronavirus (SARS-CoV-2) a débuté le 27 décembre 2020 en France. Les vaccins administrés sont de deux types, soit des vaccins à ARN messager (ARNm), ceux de Pfizer-BioNTech (ARNm BNT162b2) et de Moderna (ARNm-1273), soit des vaccins à adénovirus, ceux d'Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) et de Janssen (Ad26.COV2-S). Cette campagne de vaccination a ciblé dans un premier temps les professionnels de santé et les personnes âgées d'au moins 75 ans avant de s'étendre rapidement aux personnes vulnérables âgées d'au moins 50 ans (atteintes de cancers, de maladies rares et/ou ayant eu une transplantation d'organe). A partir du 12 avril, la vaccination a été ouverte à l'ensemble des personnes âgées de 55 ans et plus, à partir du 12 mai à l'ensemble des personnes adultes et à partir du 15 juin aux adolescents âgés d'au moins 12 ans. La vaccination a permis de réduire fortement le

risque de développer une forme sévère de COVID-19 en diminuant le risque d'hospitalisation de 90% et le risque de décès de plus de 85%⁷⁻¹³. Néanmoins se pose la question d'un risque résiduel persistant après la vaccination.

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque de développer une forme sévère de COVID-19 dans des populations de personnes vaccinées. Ce risque était augmenté chez les personnes vaccinées âgées, immunodéprimées et présentant certaines comorbidités comme les maladies pulmonaires, hépatiques, l'insuffisance rénale chronique, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurologiques¹⁴. On retrouvait également un poids important des comorbidités, avec par exemple dans une étude écossaise un risque de décès lié au COVID-19 chez les sujets présentant au moins 5 comorbidités multiplié par 10 par rapport à ceux n'en ayant pas¹⁵.

L'objectif de ce travail était d'identifier les caractéristiques sociodémographiques et médicales associées au risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 parmi l'ensemble des personnes présentant un schéma vaccinal complet (sans rappel) en France au 31 juillet 2021.

MÉTHODES

Sources de données

Nous avons réalisé une étude de cohorte à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre l'intégralité de la population française, soit 67 millions d'habitants, et a largement été utilisé en France afin de mener des études en pharmaco-épidémiologie¹⁶⁻²⁹.

Depuis 2006, un identifiant unique individuel et pseudonymisé permet de relier les informations contenues dans deux principales bases de données: le DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes, base de données nationale des remboursements de l'Assurance Maladie) et le PMSI (Programme de médicalisation des Systèmes d'Information, base de données nationales hospitalières).

Le DCIR comprend des informations à l'échelle individuelle sur le remboursement des soins médicaux ambulatoires, des tests de laboratoire et des médicaments selon la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). Les dépenses de santé des patients atteints d'affection de longue durée (ALD) comme par exemple le cancer, le diabète ou les greffes d'organe sont intégralement prises en charge financièrement et leur diagnostic enregistré selon la Classification Internationale des Maladies, 10^e révision (CIM-10).

Le PMSI renseigne, une fois le séjour terminé, les dates d'admission et de sortie de tout séjour hospitalier en France en établissement public ou privé. Les diagnostics médicaux, notamment le motif d'hospitalisation, sont codés selon la CIM-10 et les principales procédures médicale ou

chirurgicale selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et se déclinent en diagnostic principal, relié ou associé.

Les informations sur l'exposition aux vaccins (spécialité, date d'administration, nombre d'injection), ont été obtenues à partir de la base de données pseudonymisées des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et mise à disposition par l'Assurance Maladie.

Les informations sur les résultats des tests de dépistage du SARS-CoV-2 (rtPCR, tests antigéniques et immunologiques) sont issues de la base de données pseudonymisées des systèmes d'Informations de DEPistage (SI-DEP).

Le flow-chart de cette étude est présenté en Figure 1. A partir du SNDS, les personnes âgées de 12 ans ou plus, bénéficiant d'au moins un remboursement pour des soins en 2020 et présentant un schéma vaccinal complet depuis au moins 14 jours au 31 juillet 2021 (données disponibles avec un recul minimum d'un mois à l'initiation de ce travail) ont été inclus. En lien avec les recommandations officielles sur la période d'étude, un schéma vaccinal est considéré comme complet après deux injections vaccinales (à l'exception du vaccin Janssen dont le schéma ne comportait qu'une seule injection, non considéré dans cette étude du fait de sa moindre efficacité^{30,31}) ou après une unique injection en cas d'antécédent de COVID-19. Pour la suite du rapport le terme « vacciné » correspond à un schéma vaccinal complet comme décrit précédemment. Le rappel vaccinal n'a été préconisé chez les personnes âgées qu'à partir de la mi-septembre. Les jumeaux mineurs de même sexe et les résidents hors de France assurés sociaux de l'Assurance maladie française ont été exclus du fait de difficultés techniques de suivi.

Caractéristiques sociodémographiques et médicales

Les caractéristiques sociodémographiques incluaient l'âge, le sexe ainsi que la région de résidence. Pour des raisons d'effectif, l'âge a été découpé selon les tranches d'âge 12-34 ans, 35-44 ans, 45-54 ans et 55-64 ans puis défini en variable catégorielle par tranches quinquennales d'âge. Nous avons utilisé l'indice de défavorisation sociale comme mesure du statut socio-économique. Cet indicateur est basé, à l'échelle de la commune de résidence de la personne, sur le revenu médian des ménages rapporté aux unités de consommation, le pourcentage de diplômés du secondaire dans la population âgée de 15 ans et plus, le pourcentage de travailleurs ouvriers dans la population active et le taux de chômage dans la population active³².

Les comorbidités ont été identifiées en se basant sur la Cartographie des Pathologies et des Dépenses³³, 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 4 années précédant la période d'inclusion. La définition détaillée de l'identification de ces pathologies est publique et accessible en français (cf note de bas de page²). Nous avons ainsi pu identifier 41 pathologies sur l'année 2020 qui ont été complétées par l'identification des patients obèses, présentant une trisomie 21, un psoriasis ou ayant eu une transplantation cardiaque, pulmonaire ou hépatique ; ainsi que des personnes présentant une dépendance au tabac, présentant des troubles liés à l'usage d'alcool ou d'opiacés ou traités par immunosuppresseurs ou corticoïdes oraux (Annexe 1). Ainsi, les 47 pathologies chroniques considérées sont les maladies cardiométaboliques telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies et/ou traitement par hypolipémiant ou les maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et leurs séquelles, insuffisance cardiaque, maladies coronariennes, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, valvulopathies, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, embolie pulmonaire), les maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose), la mucoviscidose, le cancer du sein féminin, du poumon, de la prostate, colorectal et autres, en distinguant les cancers actifs de ceux en surveillance ou rémission, les maladies inflammatoires ou de la peau (maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI], polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et maladies associées, psoriasis), les troubles mentaux et du comportement, les maladies neurodégénératives, la trisomie 21, l'hémophilie, l'infection par le VIH, les maladies hépatiques, l'insuffisance rénale chronique sévère et les transplantations du cœur, du poumon et du foie.

La prise d'immunosuppresseurs a été identifiée sur la base d'au moins deux remboursements dans les trois mois précédant la date de vaccination ; la prise de corticoïdes oraux sur la base d'au moins quatre remboursements dans les six mois précédant (Annexe 1).

Critères de jugement

Les séjours hospitaliers sont habituellement intégrés aux données du SNDS au mois de juillet de l'année suivante. Cependant, en avril 2020, le gouvernement français a incité les hôpitaux à une remontée exceptionnelle et accélérée des séjours en lien avec la COVID-19 (hebdomadaire ou bimensuelle) appelée PMSI « *fast-track* ». A la date de réalisation de cette étude, nous disposions des données complètes du PMSI « *fast-track* » jusqu'au 31 août 2021.

A partir de ces informations disponibles, deux critères de jugement ont été considérés pour l'étude : la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 avec une date d'admission à l'hôpital entre le 14^e jour après un schéma vaccinal complet et le 31 août 2021 ; la survenue d'un décès à la suite d'une hospitalisation pour COVID-19. Les décès ont été identifiés à partir des données certifiées de l'état civil transmises aux caisses d'assurance maladie et des déclarations des hôpitaux. La majorité (93,2%)

² https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf

des décès a été retrouvée dans les deux sources de données, et 6,8% n'avaient été remontées que par les hôpitaux à la date de cette étude.

Analyse statistique

Nous avons décrit les associations brutes entre les critères de jugement (i.e. hospitalisation et décès hospitalier par COVID-19) et les caractéristiques sociodémographiques et médicales.

Des modèles de Cox à risques proportionnels ont été utilisés pour estimer les associations entre chaque caractéristique et le risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19. Ces associations ont été déterminées après ajustement sur l'âge et le sexe dans un premier temps, puis après un ajustement multivariable incluant toutes les variables précédemment citées ainsi que le type de schéma vaccinal (spécialité de vaccin pris à chaque injection). Afin d'étudier plus spécifiquement l'effet de la prise de traitements immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, nous avons effectué deux analyses multivariées ajustées ou non sur ces traitements.

Nous avons également étudié les associations entre les critères de jugement et le nombre de comorbidités, défini comme une variable catégorielle allant de 0 à 5 ou plus, correspondant à la somme des 47 comorbidités identifiées.

Les analyses ont été stratifiées sur l'âge en distinguant les patients âgés de 12 à 54 ans, ceux de 55 à 74 ans et ceux âgés de 75 ans et plus.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc.).

Autorisation réglementaire et aspect éthique

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un ensemble de bases de données strictement anonymes, 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 du Décret no 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles Art. R. 1461-13 et 14. Le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE bénéficie des autorisations permanentes de ses organismes de tutelle, l'ANSM et la Cnam. Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes habilitées en profil 30 ou 108. Ce travail a été déclaré, avant sa mise en route, sur le registre des études du GIS EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS sous la référence EP-0352.

RÉSULTATS

Au total, 28 031 641 d'individus avec au moins un remboursement de soin en 2020 présentaient un schéma vaccinal complet depuis au moins 14 jours au 31 juillet 2021, soit près de la moitié de la population française âgée d'au moins 12 ans pouvant prétendre à la vaccination à cette date. La majorité de ces personnes (71%) présentaient un schéma double dose par Pfizer. La description de la cohorte est présentée dans le Tableau 1. L'âge médian de cette population vaccinée était de 59 ans (intervalle interquartile [IQR] 44-72 ans).

Dans cette population de sujets vaccinés suivis en moyenne 80 jours (médiane de 67 jours, IQR [48-105]), 5 345 (19 pour 100 000) ont été hospitalisés pour COVID-19, dont 996 (4 pour 100 000) sont décédés à l'hôpital entre le 14^e jour après l'obtention d'un schéma vaccinal complet et le 31 août 2021. La durée médiane de séjour des sujets vaccinés hospitalisés pour COVID-19 était de 6 jours (IQR 1 - 12). L'âge médian était de 79 ans (IQR 67-87) chez les patients hospitalisés et 86 ans (IQR 78 à 91) chez les patients décédés, soit respectivement 20 ans et 27 ans de plus que l'âge médian des vaccinés.

Les associations entre facteurs sociodémographiques ou maladies chroniques et risque d'hospitalisation pour COVID-19 ou de décès hospitalier pour COVID-19 sont présentées dans le Tableau 2. Après ajustement, le risque d'hospitalisation pour COVID-19 chez les 55-64 ans vaccinés était augmenté de 20% par rapport aux 45-54 ans (HR ajusté [HRa] 1,2 IC 95% 1,0-1,4), de 40% chez les 65-69 ans (HRa 1,4 IC 95% 1,2-1,6), était plus de deux fois plus élevé chez les 80-84 ans (HRa 2,7 IC 95% 2,3-3,1) et plus de cinq fois plus élevé chez les 90 ans et plus (HRa 5,9 IC 95% 5,1-6,8). Le risque de décès en milieu hospitalier était également fortement associé à l'âge, étant deux fois plus élevé chez les 55-64 ans vaccinés (HRa 2,3 IC 95% 1,1-4,8) en comparaison aux 45-54 ans, plus de quatre fois plus élevé chez les 65-69 ans (HRa 4,8 IC 95% 2,3-9,9), plus de 12 fois plus élevé chez les 75-79 ans (HRa 12,6 IC 95% 6,3-25,0) et 38 fois plus élevé chez les 85-89 ans (HRa 38,0 IC 95% 19,2-75,2).

Les hommes étaient plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 (HRa 1,6; IC 95% 1,5-1,7) et de décès en milieu hospitalier pour COVID-19 (HRa 2,0; IC 95% 1,7-2,3) que les femmes.

Parmi les patients vaccinés, 17% résidaient dans une commune défavorisée (cinquième quintile) alors que 22% vivaient dans une commune favorisée (premier quintile). La part de patients vaccinés hospitalisés pour COVID-19 qui vivaient dans une commune défavorisée (cinquième quintile) était de 21% contre 23% pour ceux vivant dans une commune favorisée (premier quintile). Les personnes vaccinées qui résidaient dans le quintile des communes les plus défavorisées avaient un risque accru d'environ 30% en comparaison aux personnes vaccinées qui résidaient dans le quintile des communes les plus favorisées (HRa de 1,3 [IC 95% 1,2-1,4]). Le risque de décès en milieu hospitalier

augmentait de façon croissante avec les quintiles d'indice de défavorisation, atteignant un risque de 1,5 (IC 95% 1,2-1,9) chez personnes résidant dans les communes les plus défavorisées en comparaison au quintile des communes les plus favorisées.

La quasi-totalité des pathologies chroniques étudiées étaient associées positivement aux risques d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier, tandis que la présence d'une dyslipidémie était associée négativement (HRa 0,9; IC95% 0,8-0,9 et HRa 0,8; IC 95% 0,7-0,9 respectivement) en analyse multivariable. Les patients vaccinés obèses (HRa 1,6; IC 95% 1,4-1,9), hypertendus (HRa 1,2; IC 95% 1,1-1,3), atteints de maladies cardiovasculaires, notamment d'insuffisance cardiaque (HRa 1,7; IC 95% 1,5-1,8), de maladies respiratoires chroniques hors mucoviscidose (HRa 2,0; IC 95% 1,9-2,1), de mucoviscidose (HRa 6,3; IC 95% 3,4-11,7), de cancer du poumon actif (HRa 3,5; IC 95% 2,7-4,4), de maladies neurodégénératives, de déficience mentale (HRa 3,6; IC 95% 2,5-5,0), de trisomie 21 (HRa 4,0; IC 95% 2,1-7,3), d'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse (HRa 7,0; IC 95% 5,9-8,2), de transplantation rénale (HRa 32,1 ; IC 95% 28,0-36,9) ou pulmonaire (HRa 13,7 ; IC 95% 8,1-23,2) présentaient sur-risque d'hospitalisation pour COVID-19.

Les patients vaccinés atteints d'insuffisance cardiaque (HRa 2,0; IC 95% 1,7-2,4), d'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse (HRa 8,6; IC 95% 6,3-11,7), de cancer du poumon actif (HRa 6,5; IC 95% 4,2-10,0), ou d'autres cancers actifs (HRa 4,1; IC 95% 3,5-4,9) présentaient un sur-risque de décès en milieu hospitalier.

Les patients vaccinés diabétiques présentaient un sur-risque d'hospitalisation et de décès pour COVID-19. Ces sur-risques étaient plus élevés chez les patients insulinotraités que chez les patients diabétiques non-insulinotraités par rapport aux non diabétiques, respectivement HRa 2,1 (IC 95% 1,9-2,3) vs HRa 1,5 (IC 95% 1,4-1,6) pour les hospitalisations pour COVID-19 et HRa 2,2 (IC 95% 1,8-2,8) vs HRa 1,3 (IC 95% 1,1-1,5) pour les décès en milieu hospitalier.

Les patients vaccinés traités par immunosuppresseurs et par corticoïdes oraux présentaient un sur-risque d'hospitalisation (respectivement HRa 3,3 (IC 95% 2,8-3,8) et HRa 2,8 (IC 95% 2,5-3,1) et de décès pour COVID-19 (respectivement HRa 2,4 (IC 95% 1,7-3,5) et HRa 4,1 (IC 95% 3,3-5,1). La prise en compte de ces deux dernières variables avait un impact fort sur l'estimation des associations entre le risque de développer une forme sévère de COVID-19 et certaines comorbidités, dont notamment les transplantations et les maladies inflammatoires (Tableau 3). Les patients transplantés rénaux vaccinés étaient 57 fois plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 que les autres personnes vaccinées en analyse ajustée uniquement sur l'âge et le sexe (HR 56,8 IC 95% 50,0-64,5), 32 fois plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 en analyse multivariable non ajustée sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux toutes doses confondues (HRa 32,1 IC 95% 28,0-36,9) et six fois plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 en analyse multivariable

ajustée sur ces traitements (HRa 5,9 IC 95% 4,8-7,1) ; le sur-risque de décès en milieu hospitalier chez ces patients était de 78 en analyse univariée ajustée uniquement sur l'âge et le sexe (HRa 78,5 IC 95% 57,4-107,2), de 34 en analyse multivariable non ajustée sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux (HRa 33,9 IC 95% 24,2-47,4) et de six en analyse multivariable ajustée sur ces traitements (HRa 6,3 IC 95% 4,0-10,0). Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avaient un risque 60% plus élevé d'être hospitalisé pour COVID-19 que les autres personnes vaccinées (HR 1,6 IC 95% 1,2-2,2) en analyse ajustée sur l'âge et sexe ; ce risque était de 30% en analyse multivariable non ajustée sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux (HRa 1,3 IC 95% 1,0-1,8) et n'était plus significatif après ajustement supplémentaire sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux (HRa 1,0 IC 95% 0,7-1,3). De même, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante étaient plus de deux fois plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 que les autres personnes vaccinées (respectivement HR 2,6 IC 95% 2,2-3,1 et HR 2,3 IC 95% 1,8-3,0) en analyse ajustée sur l'âge et le sexe ; ce risque était respectivement de 2,3 et de 60% en analyse multivariable non ajustée sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux (respectivement HRa 2,3 IC 95% 2,0-2,8 et HRa 1,6 IC 95% 1,3-2,1) et n'était plus significatif après ajustement supplémentaire sur les traitements immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux (respectivement HRa 1,0 IC 95% 0,8-1,2 et HRa 1,2 IC 95% 0,9-1,5).

Les analyses ajustées ne montraient pas de différence notable selon les classes d'âge dans les associations entre les différentes comorbidités et le risque de forme sévère de COVID-19 (Annexe 2a et 2b).

Dans la population totale, 50% des personnes vaccinées ne présentaient aucune comorbidité (Tableau 4). Parmi les sujets vaccinés hospitalisés, la proportion qui n'avait pas de comorbidité était de moins de 10% ; 12% des patients présentaient une comorbidité, 16% deux comorbidités, 18% trois comorbidités, 16% quatre comorbidités et 27% cinq comorbidités ou plus. Parmi les patients décédés en milieu hospitalier la proportion qui n'avait pas de comorbidité était de 2% ; 7% présentaient une comorbidité, 14% deux comorbidités, 19% trois comorbidités, 19% quatre comorbidités et 39% cinq comorbidités ou plus. On observait ainsi une forte augmentation du risque de développer une forme sévère de COVID-19 avec l'augmentation du nombre de comorbidités. Les sujets vaccinés présentant une seule comorbidité étaient deux fois plus à risque d'être hospitalisés pour COVID-19 (HRa 2,2 IC 95% 2,0-2,5 en analyse multivariable) en comparaison de ceux sans comorbidité identifiée. Ces sur-risques d'hospitalisation étaient respectivement de 3,8 (IC 95% 3,4-4,3) chez les vaccinés présentant deux comorbidités, de 5,4 (IC 95% 4,8-6,1) chez les vaccinés présentant trois comorbidités, de 7,8 (IC 95% 6,9-8,9) chez les vaccinés présentant quatre comorbidités et de 13,8 (IC 95% 12,2-15,6) chez les vaccinés présentant cinq comorbidités. Un sur-risque était également retrouvé sur le risque de décès

en milieu hospitalier : les personnes vaccinées présentant une comorbidité étaient deux fois plus à risque de décéder à l'hôpital par rapport celles sans comorbidité (HRa 2,4 IC 95% 1,5-3,8). Ce sur-risque était de 4,8 (IC 95% 3,0-7,4) chez les vaccinés ayant deux comorbidités, de 7,2 (IC 95% 4,6-11,2) chez les vaccinés présentant trois comorbidités, de 11,1 (IC 95% 7,1-17,3) chez les vaccinés présentant quatre comorbidités et de 22,6 (IC 95% 14,6-34,9) chez les vaccinés présentant au moins cinq comorbidités.

DISCUSSION

L'efficacité de la vaccination à réduire de plus de 90% le risque d'hospitalisation et de 85% le risque de décès pour COVID-19 a été démontrée par plusieurs études en France et à l'étranger. L'étude qui fait l'objet de ce nouveau rapport avait pour objectif d'identifier les caractéristiques sociodémographiques et médicales associées au risque résiduel d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 en France après un schéma vaccinal complet fin juillet 2021 (deux doses de vaccin ou un épisode de Covid avec une dose de vaccin).

Sur un total de 28 millions de personnes avec un schéma vaccinal complet au 31 juillet 2021 suivies pendant en moyenne 80 jours, seulement 5 345 ont été hospitalisées et 996 sont décédées à l'hôpital pour COVID-19. Les risques résiduels d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 après un schéma vaccinal complet étaient fortement associés à l'âge. Par exemple, les personnes âgées de 85-89 ans avaient un risque 4 fois plus élevé d'être hospitalisées pour COVID-19 et 38 fois plus élevé de décéder par rapport aux personnes de 45-54 ans. Parmi les 47 affections chroniques, toutes étaient positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour COVID-19 (excepté la dyslipidémie négativement associée), et une majorité à un léger sur-risque de décès. Les associations les plus fortes étaient retrouvées pour l'insuffisance rénale en dialyse, les transplantations rénale et pulmonaire, la mucoviscidose, la trisomie 21, le retard mental et le cancer actif du poumon. Les risques d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 étaient également accrus chez les personnes vaccinées traitées par immunosuppresseurs ou corticoïdes oraux. Environ 10% des personnes hospitalisées pour COVID-19 et 2% des décès hospitalier n'avaient aucune comorbidité identifiée. Un nombre croissant de comorbidités était associé à un sur-risque d'hospitalisation et de décès, atteignant respectivement des sur-risques de plus de 10 et de plus de 20 chez ceux présentant 5 comorbidités ou plus.

Plusieurs études se sont également intéressées aux facteurs de risque de développer une forme sévère de COVID-19 dans des populations de personnes vaccinées. A partir d'une base de données américaine de 465 établissements¹⁴, parmi 1,2 million de personnes vaccinées entre décembre 2020 et octobre 2021, 2 246 personnes ont développé un COVID-19, dont 327 ont été hospitalisées et 31

sont décédées. On retrouvait comme dans notre étude un risque de développer une forme sévère de COVID-19 accru chez les personnes vaccinées âgées de 65 ans et plus, immunodéprimées et présentant certaines comorbidités comme les maladies pulmonaires, hépatiques, l'insuffisance rénale chronique, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurologiques. Le pourcentage de sujets ayant au moins quatre de ces facteurs de risque était également très différent selon la gravité du COVID-19 : 19% chez les 2 057 personnes présentant une forme bénigne, 57% chez les 153 personnes admises aux urgences et 78% chez les 36 personnes décédées. Ces deux derniers pourcentages, malgré des différences méthodologiques dont notamment une façon différente de mesurer la sévérité, peuvent être rapprochés de ceux de notre étude qui étaient respectivement 9% (ensemble de la population avec absence de forme grave de COVID-19), 43% et 58%. Les mêmes pathologies étaient retrouvées lors de l'étude des facteurs de risque d'hospitalisation et de décès au sein d'une cohorte britannique de 7 millions de personnes vaccinées au 15 Juin 2021³⁴. Enfin, on retrouvait un poids tout aussi important du nombre de comorbidités dans une étude écossaise portant sur 3,3 millions de vaccinés au 18 août 2021, avec un risque de décès lié au COVID-19 chez les sujets présentant au moins 5 comorbidités multiplié par 10 par rapport à ceux n'en ayant pas (HRa 10,0 IC 95% 3,2-31,8)¹⁵.

Lors des deux premières vagues épidémiques où la population n'était pas vaccinée, le nombre de personnes hospitalisées par vague était proche de 90 000 et le nombre de décès hospitalier par vague avoisinait 16 000 sur une période de temps beaucoup plus courte^{4,5} (du 15 février 2020 au 15 juin 2020 pour la 1^{ère} vague et du 15 octobre 2020 au 15 décembre 2020 pour la 2^e vague). Ces chiffres, même s'ils ne sont pas complètement comparables (e.g. circulation virale, durée épidémique, mesures « barrière » différentes), contrastent fortement avec la rareté relative des cas d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 survenus sur la période de suivi à l'échelle de l'ensemble des personnes vaccinées en France au 31 juillet 2021. On notera une diminution de la durée médiane de séjour des patients hospitalisés, respectivement de 6 jours (IQR 1-12) en population vaccinée contre 9 jours (IQR 4- 16) lors de la 2^{ème} vague épidémique où la population ne bénéficiait pas encore de la vaccination.

Une fois cette efficacité vaccinale de plus de 90% sur le risque d'hospitalisation et 85% sur le risque de décès considérée, le risque résiduel de forme sévère du COVID-19 était associé aux mêmes facteurs de risque que chez les populations non vaccinées lors des vagues précédentes. Une association plus forte encore entre le nombre de comorbidités et le risque de développer une forme sévère de COVID-19 était observée en population vaccinée. Seulement 10% des patients vaccinés hospitalisés pour COVID-19 et 2% des patients vaccinés décédés en milieu hospitalier ne présentaient aucune comorbidité, soit deux fois moins que dans la population totale non vaccinée des deux premières vagues. Les patients présentant au moins deux comorbidités avaient un sur-risque

d'hospitalisation et de décès par rapport à ceux sans comorbidité ; ce sur-risque était environ deux fois plus élevé au sein de la population vaccinée que celui observé sur la population totale alors non vaccinée des premières vagues. Dans l'analyse multivariable, les risques relatifs d'hospitalisation et de décès hospitalier étaient respectivement multipliés par 14 pour les personnes avec au moins cinq comorbidités par comparaison aux personnes qui n'en avaient pas, contre respectivement 7 et 10 lors de la 2^{ème} vague épidémique (Tableau 5). Ces associations plus importantes avec le nombre de comorbidités chez les vaccinés ne doivent pas être interprétées comme un échec de la vaccination. Au contraire, la vaccination est très efficace pour l'ensemble des sujets, mais semble l'être d'autant plus chez des sujets sans ou avec peu de comorbidités.

Nous avons présenté les résultats avant et après ajustement sur la prise de traitements immunosuppresseurs et de corticoïdes oraux (qui présentent eux aussi des propriétés immunosuppressives). L'effet avant ajustement représente l'effet des comorbidités dans leur globalité, tandis que l'ajustement permet d'estimer la part de cet effet global lié à la pathologie elle-même, après prise en compte de la baisse d'efficacité vaccinale par l'immunosuppresseur. Ces résultats montrent que pour certaines pathologies (eg. transplantation rénale, MICI...), l'association semble liée en majorité à la prise de ces traitements.

Le SNDS est une base médico-administrative essentielle pour avoir une étude exhaustive de la population bénéficiant d'un schéma vaccinal complet à la date du 31 juillet 2021 et d'analyser, sans biais de sélection, les risques d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 d'un grand nombre de comorbidités dans cette sous-population.

On notera que l'information n'est pas complète pour certaines variables, notamment sur des caractéristiques de comportement comme l'obésité, la dépendance au tabac ou la consommation d'alcool qui sont sous-estimés de façon importante dans cette base de données. Cependant, ceci ne devrait pas modifier substantiellement les associations entre les différentes comorbidités et le risque de développer une forme sévère de COVID-19, à l'exception probablement de l'obésité. Par ailleurs, le SNDS ne comporte pas d'information sur le niveau d'exposition au virus des individus.

Enfin, notre étude porte sur une période au cours de laquelle le variant delta était majoritaire sur le territoire français, ce qui peut poser la question de la généralisabilité des résultats à d'autres périodes temporelles où d'autres variants seraient majoritaires.

En conclusion, cette étude met en évidence la très faible fréquence des cas d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 survenus sur la période de suivi à l'échelle de l'ensemble des personnes vaccinées en France au 31 juillet 2021. Le risque résiduel de forme sévère du COVID-19 après un schéma vaccinal complet (sans rappel) restait fortement associé à l'âge et à la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Ce risque augmentait fortement avec le nombre de

comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentaient une faible proportion des hospitalisations pour COVID et des décès. Ces résultats confirment l'importance de la vaccination et suggèrent que des mesures de prévention complémentaires sont nécessaires pour réduire le risque résiduel de formes sévères de COVID-19 chez les personnes vaccinées, en particulier les populations âgées, immunodéprimées et/ou polypathologiques.

Figure 1: Flow-chart

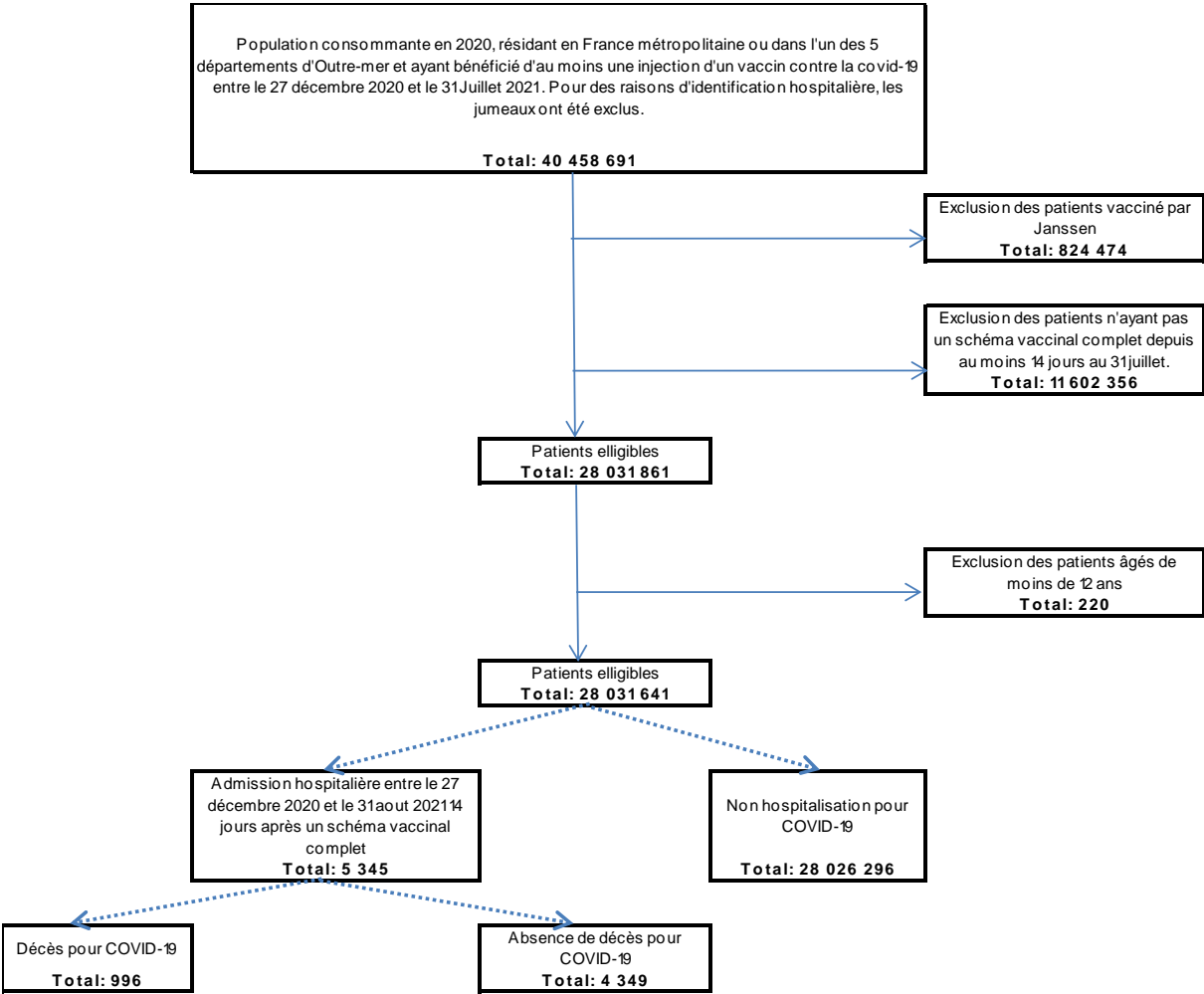


Tableau 1: Description de la cohorte : effectif global, nombre de patients hospitalisés pour COVID-19 et nombre de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier au sein d'une population de patients doublement vaccinés depuis au moins 14 jours au 31 juillet 2021.

	Effectif	% par catégorie	Nombre de patients hospitalisés pour COVID-19	% d'hospitalisation	Nombre de patients décédés à l'hôpital pour COVID-19	% de décès
	28 031 641		5 345		996	
Caractéristiques sociodémographiques						
Age (année) - moyenne (écart-type)	57 (19)		75 (16)		84 (10)	
Age						
12 - 34	4 054 333	14%	137	3%	1	0%
35 - 44	3 296 014	12%	193	4%	1	0%
45 - 54	4 493 286	16%	282	5%	9	1%
55 - 64	5 245 162	19%	560	10%	32	3%
65 - 69	2 742 007	10%	398	7%	40	4%
70 - 74	2 843 089	10%	545	10%	75	8%
75 - 79	2 037 745	7%	677	13%	125	13%
80 - 84	1 460 767	5%	738	14%	171	17%
85 - 89	1 097 507	4%	879	16%	241	24%
90 - 110	761 731	3%	936	18%	301	30%
Genre						
Homme	12 824 911	46%	3 023	57%	590	59%
Femme	15 206 730	54%	2 322	43%	406	41%
Régions						
Ile de France	5 035 147	18%	1 113	21%	215	22%
Grand Est	2 381 850	8%	342	6%	70	7%
Hauts-de-France	2 556 555	9%	459	9%	86	9%
Auvergne-Rhône-Alpes	3 402 553	12%	547	10%	89	9%
Bourgogne-Franche-Comté	1 169 044	4%	181	3%	42	4%
Centre-Val-de-Loire	1 129 706	4%	142	3%	26	3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 067 769	7%	972	18%	130	13%
Occitanie	2 507 955	9%	518	10%	103	10%
Nouvelle-Aquitaine	2 698 926	10%	341	6%	78	8%
Normandie	1 467 749	5%	252	5%	59	6%
Pays de la Loire	1 647 232	6%	204	4%	41	4%
Bretagne	1 484 755	5%	131	2%	28	3%
Corse	134 735	0%	41	1%	8	1%
Guadeloupe	49 243	0%	33	1%	7	1%

Martinique	44 384	0%	29	1%	5	1%
Guyane	29 250	0%	5	0%	2	0%
La Réunion	204 618	1%	33	1%	7	1%
Mayotte	17 741	0%	2	0%		0%
Inconnue	2 429	0%	-	0%		0%
Indice de défavorisation sociale (quintiles)						
1 (moins défavorisé)	6 220 349	22%	1 223	23%	192	19%
2	5 565 683	20%	922	17%	176	18%
3	5 454 882	19%	998	19%	188	19%
4	5 258 723	19%	891	17%	188	19%
5 (plus défavorisé)	4 778 866	17%	1 129	21%	210	21%
Inconnu	753 138	3%	182	3%	42	4%
Habitudes de vie						
Tabagisme	1 381 762	5%	330	6%	51	5%
Alcoolisme	313 564	1%	97	2%	20	2%
Addiction aux opiacés	44 544	0%	5	0%	1	0%
Schéma vaccinal à l'inclusion						
Pfizer-Pfizer	19 970 320	71%	4 262	80%	885	89%
Astrazeneca-Astrazeneca	3 087 012	11%	416	8%	35	4%
Moderna-Moderna	2 391 921	9%	234	4%	38	4%
Pfizer	1 598 411	6%	300	6%	33	3%
Astrazeneca-Pfizer	510 134	2%	24	0%	1	0%
Moderna	204 370	1%	33	1%	2	0%
Astrazeneca-Moderna	126 259	0%	9	0%		0%
Astrazeneca	114 799	0%	65	1%	2	0%
Moderna-Pfizer	21 757	0%	1	0%		0%
Pfizer-Moderna	6 658	0%	1	0%		0%
Comorbidités						
Immunosuppresseurs						
Prise d'immunosuppresseurs	320 536	1%	507	9%	80	8%
Prise de corticoïdes oraux	285 628	1%	592	11%	146	15%
Cardiométaboliques						
Obésité	489 064	2%	165	3%	21	2%
Diabète	2 655 580	9%	1 465	27%	284	29%
Non insulinotraité	2 089 135	7%	925	17%	160	16%
Insulinotraité	566 445	2%	540	10%	124	12%
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	5 145 663	18%	1 869	35%	361	36%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	66 061	0%	33	1%	5	1%
Hypertension	8 691 380	31%	3 451	65%	746	75%

Maladies coronariennes	1 449 141	5%	999	19%	245	25%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	438 192	2%	355	7%	86	9%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1 613 709	6%	1 519	28%	428	43%
Insuffisance cardiaque	451 596	2%	767	14%	237	24%
Valvulopathies	454 099	2%	441	8%	147	15%
AVC	575 427	2%	433	8%	108	11%
Embolie pulmonaire	101 328	0%	91	2%	21	2%
Maladies respiratoires						
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1 889 996	7%	1 180	22%	238	24%
Mucoviscidose	4 296	0%	13	0%	1	0%
Cancer						
Cancer du sein chez la femme (actif)	152 528	1%	55	1%	14	1%
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	352 983	1%	103	2%	15	2%
Cancer colorectal (actif)	85 592	0%	59	1%	11	1%
Cancer colorectal (sous surveillance)	158 605	1%	109	2%	17	2%
Cancer du poumon (actif)	48 208	0%	70	1%	22	2%
Cancer du poumon (sous surveillance)	38 524	0%	39	1%	13	1%
Cancer de la prostate (actif)	149 648	1%	76	1%	15	2%
Cancer de la prostate (sous surveillance)	242 499	1%	140	3%	39	4%
Autres cancers (actifs)	501 251	2%	603	11%	174	17%
Autres cancers (sous surveillance)	638 718	2%	350	7%	83	8%
Maladies inflammatoires et de la peau						
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	163 400	1%	41	1%	5	1%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	199 018	1%	138	3%	33	3%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	143 192	1%	58	1%	11	1%
Psoriasis	181 746	1%	56	1%	5	1%
Maladies psychologiques et neurodégénératives						
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	2 711 777	10%	1 120	21%	256	26%
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	381 370	1%	238	4%	41	4%
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	24 329	0%	8	0%	-	0%
Trisomie 21	17 737	0%	10	0%	4	0%
Epilepsie	147 886	1%	96	2%	16	2%
Sclérose en plaques	67 310	0%	25	0%	2	0%
Paraplégie	51 372	0%	37	1%	6	1%
Myopathie or myasthénie	27 544	0%	25	0%	8	1%
Maladie de Parkinson	184 877	1%	155	3%	43	4%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	398 832	1%	574	11%	157	16%
Déficience mentale	64 531	0%	35	1%	3	0%

Autres pathologies						
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	29 407	0%	17	0%	4	0%
Infection au VIH	78 810	0%	23	0%	7	1%
Maladies du foie	221 300	1%	184	3%	39	4%
Dialyse chronique	36 561	0%	155	3%	46	5%
Transplantation rénale	32 279	0%	259	5%	43	4%
Transplantation cardiaque	1 131	0%	7	0%	1	0%
Transplantation hépatique	3 572	0%	10	0%	4	0%
Transplantation du poumon	1 036	0%	18	0%	1	0%

Tableau 2: Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour le critère d'hospitalisation pour COVID-19 et pour le critère de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier.

(Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets).

	Hospitalisations			Décès en milieu hospitalier		
	Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivariable	Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivariable
Caractéristiques sociodémographiques						
Age						
12 – 34	137	0,67 (0,54 - 0,82)	0,79 (0,64 - 0,97)	1	0,15 (0,02 - 1,16)	0,17 (0,02 - 1,37)
35 – 44	193	1,05 (0,87 - 1,26)	1,14 (0,95 - 1,37)	1	0,17 (0,02 - 1,32)	0,18 (0,02 - 1,40)
45 – 54	282	1	1	9	1	1
55 – 64	560	1,47 (1,27 - 1,69)	1,16 (1,01 - 1,35)	32	2,69 (1,28 - 5,63)	2,28 (1,08 - 4,80)
65 – 69	398	1,93 (1,65 - 2,24)	1,38 (1,18 - 1,61)	40	6,26 (3,04 - 12,89)	4,78 (2,30 - 9,92)
70 – 74	545	2,23 (1,93 - 2,57)	1,57 (1,35 - 1,82)	75	10,24 (5,13 - 20,46)	7,56 (3,75 - 15,26)
75 – 79	677	2,76 (2,40 - 3,18)	1,94 (1,67 - 2,24)	125	18,27 (9,28 - 35,97)	12,55 (6,30 - 25,03)
80 – 84	738	4,06 (3,53 - 4,66)	2,67 (2,30 - 3,09)	171	34,22 (17,48 - 66,99)	21,49 (10,82 - 42,68)
85 – 89	879	6,68 (5,83 - 7,65)	4,02 (3,47 - 4,65)	241	67,39 (34,59 - 131,27)	37,96 (19,15 - 75,23)
90 – 110	936	10,48 (9,15 - 12,00)	5,86 (5,05 - 6,79)	301	127,64 (65,64 - 248,20)	65,28 (32,93 - 129,39)
Genre masculin	3 023	1,89 (1,79 - 1,99)	1,61 (1,52 - 1,71)	590	2,39 (2,11 - 2,72)	1,97 (1,71 - 2,27)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)						
1 (moins défavorisé)	1 223	1	1	192	1	1
2	922	0,81 (0,75 - 0,88)	0,95 (0,86 - 1,03)	176	0,96 (0,78 - 1,18)	1,25 (1,01 - 1,56)
3	998	0,83 (0,76 - 0,90)	0,95 (0,87 - 1,04)	188	0,93 (0,76 - 1,13)	1,28 (1,03 - 1,61)
4	891	0,74 (0,68 - 0,80)	0,98 (0,89 - 1,08)	188	0,90 (0,74 - 1,10)	1,33 (1,06 - 1,66)
5 (plus défavorisé)	1 129	1,02 (0,94 - 1,11)	1,29 (1,17 - 1,41)	210	1,10 (0,90 - 1,33)	1,50 (1,20 - 1,87)
Inconnu	182	1,77 (1,44 - 2,16)	0,94 (0,75 - 1,18)	42	2,93 (1,87 - 4,60)	1,54 (0,97 - 2,43)
Habitudes de vie						
Dépendance au tabac	330	1,85 (1,66 - 2,07)	1,03 (0,91 - 1,16)	51	2,22 (1,67 - 2,95)	1,01 (0,75 - 1,37)
Alcoolisme	97	1,97 (1,61 - 2,41)	1,16 (0,94 - 1,43)	20	2,95 (1,89 - 4,60)	1,60 (0,99 - 2,56)
Addiction aux opiacés	5	1,23 (0,51 - 2,97)	0,73 (0,30 - 1,76)	1	3,61 (0,51 - 25,78)	1,68 (0,23 - 12,08)
Comorbidités						
Cardiométaboliques						
Obésité	165	3,04 (2,60 - 3,55)	1,61 (1,37 - 1,88)	21	3,38 (2,19 - 5,23)	1,57 (1,01 - 2,45)
Diabète	1 465			284		
Non insulinotraité	925	1,73 (1,61 - 1,86)	1,49 (1,38 - 1,61)	160	1,38 (1,16 - 1,65)	1,26 (1,06 - 1,50)
Insulinotraité	540	3,75 (3,42 - 4,10)	2,10 (1,90 - 2,32)	124	3,96 (3,27 - 4,80)	2,24 (1,82 - 2,75)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	1 869	1,18 (1,11 - 1,25)	0,86 (0,80 - 0,92)	361	1,00 (0,87 - 1,14)	0,75 (0,65 - 0,87)

Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	33	1,93 (1,37 - 2,71)	1,29 (0,91 - 1,82)	5	1,47 (0,61 - 3,55)	0,87 (0,36 - 2,10)
Hypertension	3 451	1,63 (1,53 - 1,74)	1,20 (1,13 - 1,29)	746	1,57 (1,35 - 1,82)	1,21 (1,03 - 1,41)
Maladies coronariennes	999	1,77 (1,65 - 1,90)	1,21 (1,12 - 1,31)	245	1,88 (1,62 - 2,18)	1,27 (1,08 - 1,50)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	355	1,92 (1,73 - 2,15)	1,14 (1,02 - 1,28)	86	1,92 (1,54 - 2,40)	1,13 (0,90 - 1,42)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1 519	2,27 (2,13 - 2,42)	1,43 (1,33 - 1,53)	428	2,79 (2,45 - 3,19)	1,61 (1,39 - 1,86)
Insuffisance cardiaque	767	3,50 (3,23 - 3,79)	1,68 (1,53 - 1,83)	237	4,33 (3,72 - 5,04)	1,99 (1,68 - 2,36)
Valvulopathies	441	1,96 (1,78 - 2,17)	1,11 (1,00 - 1,24)	147	2,68 (2,24 - 3,19)	1,40 (1,16 - 1,69)
AVC	433	1,72 (1,55 - 1,90)	1,25 (1,13 - 1,39)	108	1,74 (1,42 - 2,13)	1,27 (1,03 - 1,56)
Embolie pulmonaire	91	2,23 (1,81 - 2,74)	1,46 (1,18 - 1,80)	21	2,17 (1,41 - 3,35)	1,40 (0,91 - 2,16)
Maladies respiratoires						
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1 180	2,63 (2,47 - 2,81)	1,99 (1,86 - 2,14)	238	2,50 (2,16 - 2,89)	1,77 (1,51 - 2,07)
Mucoviscidose	13	27,41 (15,86 - 47,37)	6,31 (3,41 - 11,69)	1	28,96 (4,07 - 206,03)	9,61 (1,26 - 73,43)
Cancer						
Cancer du sein chez la femme (actif)	55	1,99 (1,52 - 2,60)	1,89 (1,44 - 2,47)	14	3,20 (1,88 - 5,46)	2,83 (1,66 - 4,84)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	103	1,20 (0,99 - 1,47)	1,16 (0,96 - 1,42)	15	0,90 (0,54 - 1,50)	0,85 (0,51 - 1,42)
Cancer colorectal (actif)	59	2,03 (1,57 - 2,63)	1,66 (1,29 - 2,15)	11	1,77 (0,98 - 3,20)	1,36 (0,75 - 2,47)
Cancer colorectal (sous surveillance)	109	1,59 (1,31 - 1,92)	1,43 (1,18 - 1,72)	17	1,00 (0,62 - 1,62)	0,89 (0,55 - 1,43)
Cancer du poumon (actif)	70	5,13 (4,05 - 6,50)	3,45 (2,72 - 4,38)	22	9,41 (6,15 - 14,38)	6,48 (4,21 - 9,96)
Cancer du poumon (sous surveillance)	39	2,90 (2,12 - 3,97)	1,85 (1,34 - 2,54)	13	4,66 (2,69 - 8,05)	3,21 (1,85 - 5,58)
Cancer de la prostate (actif)	76	1,01 (0,80 - 1,27)	1,01 (0,80 - 1,27)	15	0,81 (0,48 - 1,35)	0,80 (0,48 - 1,34)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	140	1,00 (0,84 - 1,18)	0,96 (0,81 - 1,14)	39	1,09 (0,79 - 1,51)	1,02 (0,74 - 1,42)
Autres cancers (actifs)	603	3,55 (3,26 - 3,87)	3,03 (2,77 - 3,30)	174	4,79 (4,06 - 5,65)	4,12 (3,48 - 4,88)
Autres cancers (sous surveillance)	350	1,44 (1,29 - 1,60)	1,37 (1,22 - 1,52)	83	1,44 (1,15 - 1,80)	1,48 (1,17 - 1,86)
Maladies inflammatoires et de la peau						
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	41	1,60 (1,18 - 2,18)	1,29 (0,95 - 1,75)	5	1,27 (0,53 - 3,06)	0,96 (0,40 - 2,31)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	138	2,64 (2,23 - 3,12)	2,34 (1,98 - 2,78)	33	3,08 (2,18 - 4,36)	2,73 (1,92 - 3,87)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	58	2,28 (1,76 - 2,95)	1,64 (1,27 - 2,13)	11	2,71 (1,49 - 4,91)	1,65 (0,90 - 3,01)
Psoriasis	56	1,37 (1,05 - 1,78)	1,18 (0,90 - 1,53)	5	0,65 (0,27 - 1,57)	0,57 (0,24 - 1,38)
Maladies psychologiques et neurodégénératives						
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	1 120	1,72 (1,61 - 1,84)	1,35 (1,26 - 1,44)	256	1,90 (1,64 - 2,20)	1,51 (1,30 - 1,75)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	238	2,21 (1,94 - 2,52)	1,67 (1,46 - 1,91)	41	1,74 (1,27 - 2,39)	1,32 (0,95 - 1,82)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	8	3,31 (1,65 - 6,62)	2,32 (1,15 - 4,68)	0		0
Trisomie 21	10	4,72 (2,53 - 8,80)	3,89 (2,08 - 7,28)	4	56,96 (20,91 - 155,20)	45,13 (16,03 - 127,09)
Epilepsie	96	2,51 (2,05 - 3,07)	1,68 (1,37 - 2,06)	16	2,00 (1,22 - 3,29)	1,34 (0,81 - 2,20)
Sclérose en plaques	25	3,14 (2,12 - 4,66)	3,01 (2,02 - 4,50)	2	2,29 (0,57 - 9,19)	2,16 (0,53 - 8,76)
Paraplégie	37	3,45 (2,50 - 4,76)	1,88 (1,35 - 2,62)	6	3,45 (1,54 - 7,70)	1,89 (0,84 - 4,29)
Myopathie or myasthénie	25	4,17 (2,82 - 6,18)	2,72 (1,83 - 4,04)	8	7,50 (3,74 - 15,04)	4,74 (2,34 - 9,60)
Maladie de Parkinson	155	1,70 (1,45 - 2,00)	1,45 (1,24 - 1,71)	43	1,91 (1,40 - 2,59)	1,64 (1,21 - 2,24)

Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	574	2,05 (1,86 - 2,25)	1,70 (1,54 - 1,88)	157	2,03 (1,70 - 2,44)	1,67 (1,38 - 2,02)
Déficiences mentales	35	3,54 (2,54 - 4,95)	3,56 (2,54 - 5,00)	3	3,09 (0,99 - 9,62)	3,12 (0,97 - 10,04)
Autres pathologies						
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	17	2,38 (1,48 - 3,83)	2,05 (1,27 - 3,30)	4	2,88 (1,08 - 7,70)	2,41 (0,90 - 6,44)
Infection au VIH	23	2,06 (1,36 - 3,10)	1,15 (0,76 - 1,74)	7	6,39 (3,02 - 13,51)	2,73 (1,27 - 5,86)
Maladies du foie	184	3,90 (3,36 - 4,52)	1,54 (1,31 - 1,80)	39	4,73 (3,43 - 6,51)	1,52 (1,06 - 2,17)
Dialyse chronique	155	13,51 (11,51 - 15,86)	6,97 (5,90 - 8,24)	46	18,20 (13,51 - 24,50)	8,55 (6,26 - 11,68)
Transplantation rénale	259	56,76 (49,99 - 64,45)	32,12 (28,00 - 36,85)	43	78,46 (57,40 - 107,24)	33,87 (24,18 - 47,43)
Transplantation cardiaque	7	49,57 (23,59 - 104,17)	4,63 (2,18 - 9,82)	1	114,68 (16,02 - 820,72)	6,92 (0,94 - 50,66)
Transplantation hépatique	10	20,06 (10,80 - 37,25)	1,90 (1,00 - 3,62)	4	97,15 (35,97 - 262,39)	6,22 (2,15 - 18,01)
Transplantation du poumon	18	135,96 (85,43 - 216,38)	13,70 (8,09 - 23,22)	1	119,23 (16,76 - 848,28)	11,39 (1,47 - 88,52)

* Les modèles multivariés ont également été ajustés sur la région de résidence et sur le schéma vaccinal du patient.

Tableau 3 : Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour le critère d'hospitalisation pour COVID-19 et pour le critère de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier en modèle multivarié ajusté sur les immunosuppresseurs et sur les corticoïdes oraux.

(Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets).

	Hospitalisations		Décès en milieu hospitalier	
	Nombre d'événements	Modèle multivariable - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux	Nombre d'événements	Modèle multivariable - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux
Caractéristiques sociodémographiques				
Age				
12 – 34	137	0,81 (0,66 - 1,00)	1	0,18 (0,02 - 1,43)
35 – 44	193	1,15 (0,95 - 1,38)	1	0,18 (0,02 - 1,44)
45 – 54	282	1	9	1
55 – 64	560	1,17 (1,01 - 1,35)	32	2,30 (1,09 - 4,83)
65 – 69	398	1,38 (1,18 - 1,61)	40	4,67 (2,25 - 9,71)
70 - 74	545	1,57 (1,36 - 1,83)	75	7,51 (3,72 - 15,17)
75 - 79	677	1,97 (1,70 - 2,28)	125	12,68 (6,36 - 25,31)
80 - 84	738	2,72 (2,35 - 3,15)	171	21,64 (10,88 - 43,02)
85 - 89	879	4,15 (3,58 - 4,80)	241	38,65 (19,48 - 76,68)
90 - 110	936	6,13 (5,29 - 7,11)	301	67,96 (34,25 - 134,85)
Genre masculin	3 023	1,61 (1,52 - 1,71)	590	1,97 (1,71 - 2,28)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (moins défavorisé)	1 223	1	192	1
2	922	0,94 (0,86 - 1,03)	176	1,26 (1,01 - 1,56)
3	998	0,95 (0,87 - 1,04)	188	1,28 (1,03 - 1,61)
4	891	0,98 (0,90 - 1,08)	188	1,34 (1,07 - 1,68)
5 (plus défavorisé)	1 129	1,29 (1,18 - 1,41)	210	1,51 (1,21 - 1,89)
Inconnu	182	0,93 (0,74 - 1,17)	42	1,54 (0,97 - 2,43)
Habitudes de vie				
Dépendance au tabac	330	1,02 (0,90 - 1,14)	51	0,98 (0,73 - 1,33)
Alcoolisme	97	1,19 (0,97 - 1,47)	20	1,66 (1,03 - 2,67)
Addiction aux opiacés	5	0,74 (0,31 - 1,78)	1	1,73 (0,24 - 12,43)
Comorbidités				
Immunosuppresseurs				

Prise d'immunosuppresseurs	507	3,25 (2,79 - 3,78)	80	2,39 (1,66 - 3,45)
Prise de corticoïdes oraux	592	2,78 (2,49 - 3,11)	146	4,14 (3,34 - 5,14)
Cardiométaboliques				
Obésité	165	1,62 (1,39 - 1,90)	21	1,62 (1,04 - 2,51)
Diabète	1 465		284	
Non insulinotraité	925	1,50 (1,39 - 1,62)	160	1,27 (1,07 - 1,52)
Insulinotraité	540	2,06 (1,87 - 2,27)	124	2,20 (1,79 - 2,70)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	1 869	0,86 (0,81 - 0,92)	361	0,76 (0,66 - 0,88)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	33	1,24 (0,88 - 1,75)	5	0,85 (0,35 - 2,04)
Hypertension	3 451	1,19 (1,11 - 1,27)	746	1,20 (1,02 - 1,40)
Maladies coronariennes	999	1,21 (1,11 - 1,30)	245	1,26 (1,07 - 1,48)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	355	1,15 (1,03 - 1,29)	86	1,14 (0,90 - 1,43)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1 519	1,42 (1,32 - 1,53)	428	1,61 (1,39 - 1,86)
Insuffisance cardiaque	767	1,68 (1,54 - 1,84)	237	1,98 (1,67 - 2,35)
Valvulopathies	441	1,11 (1,00 - 1,23)	147	1,39 (1,15 - 1,68)
AVC	433	1,27 (1,14 - 1,40)	108	1,28 (1,05 - 1,58)
Embolie pulmonaire	91	1,41 (1,15 - 1,74)	21	1,33 (0,86 - 2,06)
Maladies respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1 180	1,94 (1,81 - 2,08)	238	1,70 (1,45 - 1,99)
Mucoviscidose	13	4,22 (2,33 - 7,66)	1	5,51 (0,75 - 40,68)
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	55	1,91 (1,46 - 2,49)	14	2,86 (1,67 - 4,88)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	103	1,18 (0,97 - 1,44)	15	0,86 (0,52 - 1,45)
Cancer colorectal (actif)	59	1,67 (1,29 - 2,16)	11	1,34 (0,74 - 2,42)
Cancer colorectal (sous surveillance)	109	1,42 (1,17 - 1,72)	17	0,88 (0,55 - 1,43)
Cancer du poumon (actif)	70	3,19 (2,51 - 4,05)	22	5,73 (3,72 - 8,82)
Cancer du poumon (sous surveillance)	39	1,86 (1,36 - 2,56)	13	3,21 (1,85 - 5,57)
Cancer de la prostate (actif)	76	0,95 (0,76 - 1,20)	15	0,73 (0,44 - 1,22)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	140	0,96 (0,81 - 1,14)	39	1,02 (0,73 - 1,41)
Autres cancers (actifs)	603	2,86 (2,62 - 3,12)	174	3,90 (3,29 - 4,63)
Autres cancers (sous surveillance)	350	1,35 (1,21 - 1,51)	83	1,46 (1,16 - 1,84)
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	41	0,98 (0,72 - 1,34)	5	0,82 (0,34 - 1,97)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	138	1,01 (0,83 - 1,22)	33	1,12 (0,76 - 1,65)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	58	1,17 (0,90 - 1,53)	11	1,38 (0,76 - 2,53)
Psoriasis	56	1,09 (0,84 - 1,43)	5	0,54 (0,23 - 1,31)
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	1 120	1,33 (1,24 - 1,43)	256	1,48 (1,27 - 1,72)

Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	238	1,68 (1,47 - 1,93)	41	1,34 (0,97 - 1,85)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	8	2,33 (1,16 - 4,71)	0	
Trisomie 21	10	4,13 (2,21 - 7,73)	4	49,62 (17,68 - 139,32)
Epilepsie	96	1,65 (1,35 - 2,03)	16	1,32 (0,80 - 2,17)
Sclérose en plaques	25	2,19 (1,46 - 3,27)	2	2,01 (0,50 - 8,15)
Paraplégie	37	1,94 (1,39 - 2,70)	6	1,82 (0,80 - 4,11)
Myopathie or myasthénie	25	1,93 (1,29 - 2,86)	8	3,14 (1,54 - 6,39)
Maladie de Parkinson	155	1,47 (1,25 - 1,73)	43	1,67 (1,22 - 2,27)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	574	1,73 (1,57 - 1,91)	157	1,72 (1,42 - 2,07)
Déficience mentale	35	3,64 (2,59 - 5,11)	3	3,14 (0,97 - 10,09)
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	17	1,91 (1,19 - 3,07)	4	2,15 (0,80 - 5,76)
Infection au VIH	23	1,12 (0,74 - 1,69)	7	2,52 (1,17 - 5,43)
Maladies du foie	184	1,49 (1,27 - 1,75)	39	1,52 (1,07 - 2,18)
Dialyse chronique	155	6,77 (5,73 - 8,01)	46	8,39 (6,14 - 11,47)
Transplantation rénale	259	5,85 (4,82 - 7,11)	43	6,28 (3,95 - 9,98)
Transplantation cardiaque	7	1,54 (0,72 - 3,28)	1	1,99 (0,27 - 14,65)
Transplantation hépatique	10	1,12 (0,59 - 2,14)	4	3,82 (1,30 - 11,25)
Transplantation du poumon	18	4,92 (2,93 - 8,24)	1	4,13 (0,55 - 31,08)

Tableau 4: Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour les critères d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier fonction du nombre de comorbidités.

	Effectif	Hospitalisation pour covid-19			Décès hospitalier pour COVID-19		
		Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivarié	Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivarié
Nombre de comorbidités	28 031 641	5 345			996		
0	13 882 319	519	1	1	24	1	1
1	5 795 477	658	2,20 (1,95 - 2,49)	2,22 (1,97 - 2,51)	68	2,34 (1,45 - 3,76)	2,35 (1,46 - 3,78)
2	3 530 910	878	3,80 (3,36 - 4,29)	3,82 (3,38 - 4,32)	140	4,73 (3,02 - 7,40)	4,73 (3,02 - 7,41)
3	2 406 816	974	5,38 (4,76 - 6,08)	5,38 (4,75 - 6,09)	185	7,19 (4,62 - 11,19)	7,15 (4,59 - 11,15)
4	1 324 756	873	7,84 (6,91 - 8,89)	7,80 (6,87 - 8,86)	190	11,21 (7,20 - 17,47)	11,11 (7,12 - 17,32)
5 ou plus	1 091 363	1 443	13,96 (12,37 - 15,75)	13,80 (12,21 - 15,60)	389	23,07 (14,96 - 35,58)	22,58 (14,61 - 34,88)

Tableau 5 : Répartition (tableau 5a) et rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour les critères d’hospitalisation pour COVID-19 et de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier (tableau 5b) en fonction du nombre de comorbidités chez les vaccinés et les lors des deux premières vagues épidémiques.

5a

Nombre de comorbidités	Répartition des patients par comorbidité - vaccinés	Répartition des patients hospitalisés par comorbidité - vaccinés	Répartition des patients par comorbidité - 2ème vague	Répartition des patients hospitalisés par comorbidité - 2ème vague	Répartition des patients par comorbidité - 1ère vague	Répartition des patients hospitalisés par comorbidité - 1ère vague
0	50%	10%	68%	20%	67%	26%
1	21%	12%	15%	17%	16%	17%
2	13%	16%	7%	17%	8%	15%
3	9%	18%	5%	16%	5%	14%
4	5%	16%	3%	13%	3%	11%
5 ou plus	4%	27%	2%	18%	2%	16%

5b

Nombre de comorbidités	Hospitalisation			Décès hospitalier		
	Modèle multivariable - vaccinés	Modèle multivariable - 2ème vague	Modèle multivariable - 1ère vague	Modèle multivariable - vaccinés	Modèle multivariable - 2ème vague	Modèle multivariable - 1ère vague
0	1	1	1	1	1	1
1	2,22 (1,97 - 2,51)	1,74 (1,70 - 1,78)	1,58 (1,54 - 1,61)	2,35 (1,46 - 3,78)	2,05 (1,89 - 2,24)	2,15 (1,99 - 2,33)
2	3,82 (3,38 - 4,32)	2,42 (2,36 - 2,48)	2,13 (2,08 - 2,19)	4,73 (3,02 - 7,41)	3,26 (3,00 - 3,53)	3,30 (3,06 - 3,57)
3	5,38 (4,75 - 6,09)	3,13 (3,05 - 3,21)	2,72 (2,65 - 2,79)	7,15 (4,59 - 11,15)	4,45 (4,10 - 4,82)	4,38 (4,05 - 4,73)
4	7,80 (6,87 - 8,86)	4,04 (3,93 - 4,16)	3,49 (3,40 - 3,59)	11,11 (7,12 - 17,32)	5,87 (5,41 - 6,37)	5,82 (5,38 - 6,30)
5 ou plus	13,80 (12,21 - 15,60)	6,58 (6,41 - 6,75)	5,61 (5,47 - 5,76)	22,58 (14,61 - 34,88)	9,76 (9,02 - 10,56)	10,0 (9,26 - 10,79)

Annexe 1: Algorithmes d'identification des pathologies chroniques.

Algorithmes d'identification des pathologies	
Habitudes de vie	
Dépendance au tabac	Hospitalisation ou ALD avec CIM-10: Z716, F17, T652, Z720 depuis 2006 ou remboursement avec ATC N06AX12 ou N07BA depuis 2014 ou hospitalisation avec CIM-10: I731, J41, J42, J43, J44, T652 et remboursement d'un code ATC R03AC18 R03AC19 R03BB04 R03BB05 R03BB06 R03BB07 R03AL04 R03AL05 R03AK04 depuis 2014 ou Remboursement d'un substitut nicotinique ou d'une consultation en lien avec une dépendance au tabac depuis 2006
Troubles liés à l'usage de l'alcool	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E244, E512, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, R780, T51, X45, X65, Y15, Y90, Y91, Y573, Z502, Z714, Z721 dans les 5 années précédentes ou remboursement d'un code ATC N07BB01, N07BB03, N07BB04, N07BB05 depuis 2014
Addiction aux opiacés	hospitalisation avec CIM-10: F11 dans les 5 années précédentes ou remboursement de traitements spécifiques dans les 5 années précédentes
Comorbidités	
Immunosuppresseurs	
Prise d'immunosuppresseurs	Au moins deux délivrances dans les trois mois précédents la vaccination complète d'un traitement de la classe ATC L04.
Prise de corticoïdes oraux	Au moins quatre délivrances dans les six mois précédents la vaccination complète de corticoïdes oraux non associés (fludrocortisone, betaméthasone, cortisone, dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisolone, prednisone)
Cardiométabolique	
Obésité	hospitalisation avec CIM-10: E66 (à l'exception des codes 'E6603', 'E6613', 'E6683', 'E6693') Chirurgie bariatrique dans les 5 années précédentes : actes CCAM HFCA001, HFCC003, HFFA001, HFFA011, HFFC004, HFFC018, HFGC900, HFKA001, HFKA002, HFKC001, HFMA009, HFMA010, HFMA011, HFMC006, HFMC007, HFMC008, HGCA009, HGCC027
Diabète	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E10 à E14 dans les 2 ans ou 3 remboursements d'un traitement spécifique, ATC A10 (hormis A10BX06) sur 12 mois, sur au moins une des 2 années passées ou hospitalisation avec CIM-10: G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3 chez les patients diabétiques
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	hospitalisation avec CIM-10 E78 ou au moins 3 remboursements en 2019 d'un traitement hypolipémiant, ATC2 C10
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E85 dans les 5 années précédentes ou ALD en 2019 "Maladies métaboliques héréditaires"
Hypertension	Au moins 3 remboursements en 2019 d'un traitement antihypertenseur
Maladies coronaires	ALD avec CIM-10: I20, I21 à I24 en 2019 ou hospitalisation avec CIM-10: I20, I200+0, I21 à I24 dans les 5 années précédentes
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	hospitalisation avec CIM-10: I70.2, I73.9, I74.0, I74.3, I74.4, I74.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I70, I73, I74 en 2019
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	hospitalisation avec CIM-10: I44, I45, I47 à I49 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I44, I45, I47 à I49 en 2019
Insuffisance cardiaque	hospitalisation avec CIM-10: I50, I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, IK76.1, J81 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I50, I11, I13 en 2019

Maladies valvulaires	hospitalisation avec CIM-10: I05 à I08, I34 à I39 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I05 à I08, I34 à I39 en 2019
AVC	hospitalisation avec CIM-10: I60 à I64, I67 à I69 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I60 à I64, I67 à I69 en 2019
Respiratoire	
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	hospitalisation avec CIM-10: J40 à J47, J96 (hormis J96.0 ou J96.9), J98 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: J40 à J47, J96, J98 en 2019 ou au moins 3 remboursements d'un code ATC R03 en 2019
Mucoviscidose	hospitalisation avec CIM-10: E84 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: E84 en 2019
Embolie pulmonaire	hospitalisation avec CIM-10: I26 dans les 5 années précédentes
Cancer	
Cancer du sein chez la femme (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C50, D01 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C50, D01 débutant en 2019 ou 2018.
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C50, D01 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C50, D01 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer du sein actif en 2018 ou 2019.
Cancer colorectal (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C18 à C20, D01.0, D01.1, D01.2 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C18 à C20 débutant en 2019 ou 2018.
Cancer colorectal (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C18 à C20, D01.0, D01.1, D01.2 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C18 à C20 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer colorectal actif en 2018 ou 2019.
Cancer du poumon (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C33, C34, D02.1, D02.2 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C33, C34 débutant en 2019 ou 2018.
Cancer du poumon (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C33, C34 commençant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer du poumon actif en 2018 ou 2019.
Cancer de la prostate (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C61, D07.5 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C61 débutant en 2019 ou 2018 ou 3 remboursement d'une hormonothérapie en 2019 ou 2018 (codes ATC G03HA01, L01CD04, L01XX11, L02AA01, L02AA04, L02AE01, L02AE02, L02AE03, L02AE04, L02AE05, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02BX02, L02BX03, V10BX01, V10XX).
Cancer de la prostate (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C61, D07.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C61 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer actif de la prostate en 2018 ou 2019.
Autres cancers (actifs)	hospitalisation avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin, D01.0, D01.1, D01.2, D07.5, D02.1, D02.2) dans les 2 années précédentes ou ALD avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin) débutant en 2019 ou 2018.
Autres cancers (sous surveillance)	hospitalisation avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin, D01.0, D01.1, D01.2, D07.5, D02.1, D02.2) dans les 5 années précédentes ou avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin) avant 2018.
Maladies inflammatoires et de la peau	
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	hospitalisation avec CIM-10: K50, K51, M07.4, M07.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: K50, K51, M07.4, M07.5 en 2019

Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	hospitalisation avec CIM-10: M06, M06, M08 (hormis M08.1), M09 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: M06, M06, M08 (hormis M08.1), M09 en 2019
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	hospitalisation avec CIM-10: M07 (hormis M07.4, M07.5), M08.1, M45, M46 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: M07 (hormis M07.4, M07.5), M08.1, M45, M46 en 2019
<i>Psoriasis</i>	<i>2 remboursements dans les deux années précédentes d'un traitement spécifique (D05AX02, D05AX03, D05AX04, D05AX05, D05AX52)</i>

Maladies psychologiques et neurodégénératives

Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	hospitalisation avec CIM-10: F30 à F34, F38 à F45, F48 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F30 à F34, F38 à F45, F48 en 2019 ou 3 remboursements d'un antidépresseur ATC N06A (hormis CIP13 340093338022), Lithium code ATC N05AN01, Dépakote® CIP13 3400934876233, 3400934876691, 340093544427 ou Dépamide® code ATC N03AG02 en 2019
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	hospitalisation avec CIM-10: F20 à F25, F28, F29 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F20 à F25, F28, F29 en 2019 ou 3 remboursements d'un code ATC N05A (hormis N05AN01, N05AL06, CIP13 3400932896332) en 2019.
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	hospitalisation avec CIM-10: F80 à F84, F88 à F95, F98 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F80 à F84, F88 à F95, F98 en 2019.
<i>Syndrome de Down (trisomie 21)</i>	<i>hospitalisation ou ALD avec Q90 dans les 5 années précédentes.</i>
Epilepsie	hospitalisation avec CIM-10: G40, G41 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G40, G41 en 2019
Sclérose en plaques	hospitalisation avec CIM-10: G35 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G35 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (codes ATC L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, N07XX07, N07XX09)
Paraplégie	hospitalisation avec CIM-10: G82 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G82 en 2019
Myopathie or myasthénie	hospitalisation avec CIM-10: G70 à G73 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G70 à G7 en 2019
Maladie de Parkinson	hospitalisation avec CIM-10: G20, F02.3 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G20 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (CIP13 3400933284398, codes ATC N04BA02, N04BA03, N04BC01, N04BC02, N04BC04, N04BC07, N04BD01, N04BD02, N04BX01, N04BX02 - hormis CIP7 3644494, 3644502, 3644525, 3644548, 3914841, 3918394, 3918402, 3918425, 3918448, 3927163, 3927217, 3927269, 3927298, 3933442, 3933502, 3933583, 3933637, 3935079, 3935263, 3935346, 3005943).
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	hospitalisation avec CIM-10: F00 à F03 (hormis F02.3, F02.4), G30, F05.1 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: F00 à F03 (hormis F02.3, F02.4) en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 ou en 2018 (codes ATC N06DA, N06DX01).
Retard mental	hospitalisation avec CIM-10: F70 à F73, F78, F79 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: F70 à F73, F78, F79 en 2019.

Autres pathologies

Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	hospitalisation avec CIM-10: D66, D67 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: D66 à D69 en 2019
Infection au VIH	hospitalisation avec CIM-10: B20 à B24, F02.4, Z21 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: B20 à B24, F02.4, Z21 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (codes ATC J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR04, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AR19, J05AR20, J05AR21, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12) ou remboursement d'un acte spécifique

Maladies du foie	hospitalisation avec CIM-10: B18, I85, K70 à F76, Z94.4 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: B18, I85, K70 à F76, Z94.4 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique de l'hépatite B chronique en 2019 (codes ATC J05AF08, J05AF10, J05AF11, codes UCD 9212525, 9212531, codes CIP7 3519671, 3519694) ou 1 remboursement à la même date d'un interféron et de ribavirine en 2019 ou 1 délivrance d'un antiviral à action direct (AAD) contre le virus de l'hépatite C (VHC) en 2019 ou 1 remboursement d'un génotypage du VHC en 2019 ou 3 remboursements d'une PCR quantitative à ARN pour VHC, ou 2 remboursements et un diagnostic de fibrose hépatique.
Insuffisance rénale terminale en dialyse	chronique 45 jours d'hémodialyse ou au moins 1 jour de dialyse péritonéale en 2019 ou au moins 1 jour d'hémodialyse (et moins de 45 jours) en 2019 et une durée de traitement d'au moins 45 jours d'hémodialyse ou au moins 1 jour de dialyse péritonéale en 2018 et sans transplantation rénale ou suivi de transplantation rénale en 2019.
Transplantation rénale	Hospitalisation pour transplantation rénale en 2019 ou acte de transplantation rénale ou du pancréas et du rein par laparotomie en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement immunosuppresseur utilisé lors du rejet de transplantation rénale en 2019 ou hospitalisation pour transplantation rénale ou suivi dans les 5 années précédentes.
<i>Transplantation cardiaque</i>	<i>Acte CCAM de transplantation cardiaque (DZEA001 à DZEA004) dans les 5 années précédentes</i>
<i>Transplantation hépatique</i>	<i>Acte CCAM de transplantation hépatique (HLEA001, HLEA002) dans les 5 années précédentes</i>
<i>Transplantation du poumon</i>	<i>Acte CCAM de transplantation pulmonaire (GFEA001 à GFEA007) dans les 5 années précédentes</i>

Annexe 2a: Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour l'hospitalisation pour COVID-19: stratification sur l'âge (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets ; les modèles ont été ajustés sur la variable catégorielle de l'âge).

	12 - 54 ans			55 - 74 ans			75 ans et plus		
	Effectif	Nombre d'événements	Modèle multivarié - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux	Effectif	Nombre d'événements	Modèle multivarié - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux	Effectif	Nombre d'événements	Modèle multivarié - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux
Caractéristiques sociodémographiques	11 843 633	612		10 830 258	1 503		5 357 750	3 230	
Genre masculin	5 469 459	327	1,46 (1,24 - 1,73)	5 158 598	955	1,57 (1,40 - 1,76)	2 196 854	1 741	1,69 (1,56 - 1,82)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)									
1 (moins défavorisé)	3 055 935	164	1	2 175 000	344	1	996 297	718	1
2	2 471 260	101	0,77 (0,60 - 1,00)	2 139 492	292	1,01 (0,86 - 1,19)	983 067	541	0,96 (0,86 - 1,08)
3	2 226 318	121	0,84 (0,65 - 1,09)	2 167 159	276	0,88 (0,74 - 1,05)	1 094 051	621	1,01 (0,90 - 1,14)
4	2 006 797	92	1,03 (0,78 - 1,36)	2 158 783	242	0,96 (0,80 - 1,15)	1 119 629	569	0,99 (0,88 - 1,12)
5 (plus défavorisé)	1 808 747	122	1,36 (1,05 - 1,76)	1 954 290	318	1,24 (1,05 - 1,47)	1 042 347	704	1,29 (1,14 - 1,45)
Inconnu	274 576	12	0,92 (0,45 - 1,88)	235 534	31	0,92 (0,57 - 1,48)	122 359	77	0,96 (0,72 - 1,26)
Habitudes de vie									
Dépendance au tabac	625 708	41	0,87 (0,62 - 1,21)	649 709	133	0,86 (0,71 - 1,05)	106 345	156	1,24 (1,05 - 1,48)
Alcoolisme	107 405	9	0,97 (0,49 - 1,92)	172 733	43	0,99 (0,72 - 1,36)	33 426	45	1,64 (1,21 - 2,22)
Addiction aux opiacés	30 530	2	0,76 (0,19 - 3,09)	13 270	3	0,97 (0,31 - 3,03)	744	-	
Comorbidités									
Immunosuppresseurs									
Prise d'immunosuppresseurs	119 835	145	4,11 (2,77 - 6,10)	151 766	242	3,48 (2,71 - 4,45)	48 935	120	2,50 (1,97 - 3,18)
Prise de corticoïdes oraux	46 169	107	2,72 (1,90 - 3,90)	122 703	239	3,31 (2,72 - 4,02)	116 756	246	2,47 (2,14 - 2,87)
Cardiométaboliques									
Obésité	235 114	31	1,68 (1,16 - 2,44)	213 641	72	1,37 (1,07 - 1,74)	40 309	62	1,88 (1,45 - 2,42)
Diabète	282 864	64		1 409 581	487		963 135	914	

Non insulinotraité	190 685	31	1,25 (0,85 - 1,83)	1 135 778	295	1,59 (1,38 - 1,82)	762 672	599	1,46 (1,33 - 1,60)
Insulinotraité	92 179	33	1,80 (1,21 - 2,67)	273 803	192	2,18 (1,83 - 2,59)	200 463	315	2,05 (1,81 - 2,32)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	318 651	54	0,79 (0,56 - 1,09)	2 754 174	577	0,83 (0,73 - 0,94)	2 072 838	1 238	0,86 (0,80 - 0,94)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	16 794	4	1,21 (0,45 - 3,27)	30 804	12	1,48 (0,84 - 2,63)	18 463	17	1,09 (0,68 - 1,76)
Hypertension	790 314	159	1,55 (1,22 - 1,96)	4 269 750	907	1,31 (1,16 - 1,47)	3 631 316	2 385	1,04 (0,95 - 1,13)
Maladies coronariennes	81 469	13	0,65 (0,36 - 1,19)	681 234	273	1,37 (1,17 - 1,60)	686 438	713	1,19 (1,08 - 1,30)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	16 516	5	0,87 (0,35 - 2,15)	203 615	93	1,10 (0,88 - 1,38)	218 061	257	1,18 (1,04 - 1,35)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	80 696	25	1,28 (0,82 - 2,01)	511 077	235	1,27 (1,08 - 1,49)	1 021 936	1 259	1,47 (1,35 - 1,59)
Insuffisance cardiaque	17 049	16	1,50 (0,84 - 2,70)	124 767	128	1,58 (1,27 - 1,96)	309 780	623	1,75 (1,58 - 1,93)
Valvulopathies	23 747	14	1,86 (1,03 - 3,36)	144 961	62	0,87 (0,66 - 1,15)	285 391	365	1,14 (1,02 - 1,28)
AVC	50 968	8	0,96 (0,47 - 1,95)	218 839	81	1,30 (1,03 - 1,63)	305 620	344	1,26 (1,13 - 1,42)
Embolie pulmonaire	13 089	5	1,96 (0,80 - 4,77)	38 622	21	1,49 (0,96 - 2,30)	49 617	65	1,35 (1,06 - 1,73)
Maladies respiratoires									
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	440 888	72	2,14 (1,64 - 2,77)	860 007	351	2,17 (1,90 - 2,47)	589 101	757	1,79 (1,64 - 1,95)
Mucoviscidose	3 665	12	3,49 (1,70 - 7,17)	466	1	1,50 (0,21 - 10,87)	165	-	
Cancer									
Cancer du sein chez la femme (actif)	34 613	6	2,44 (1,08 - 5,49)	77 820	19	2,02 (1,28 - 3,20)	40 095	30	1,75 (1,22 - 2,51)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	36 844	4	1,89 (0,70 - 5,08)	173 940	23	1,26 (0,83 - 1,92)	142 199	76	1,13 (0,90 - 1,42)
Cancer colorectal (actif)	7 431	2	1,99 (0,49 - 8,04)	43 899	21	1,97 (1,28 - 3,04)	34 262	36	1,48 (1,06 - 2,05)
Cancer colorectal (sous surveillance)	6 603	1	1,49 (0,21 - 10,65)	67 950	17	1,26 (0,78 - 2,03)	84 052	91	1,46 (1,18 - 1,80)
Cancer du poumon (actif)	3 914	3	4,09 (1,30 - 12,91)	30 689	38	3,59 (2,58 - 5,00)	13 605	29	2,55 (1,76 - 3,68)
Cancer du poumon (sous surveillance)	1 892	1	3,70 (0,52 - 26,50)	21 757	13	1,94 (1,12 - 3,36)	14 875	25	1,76 (1,18 - 2,61)
Cancer de la prostate (actif)	2 085	0		76 228	13	0,68 (0,39 - 1,17)	71 335	63	1,03 (0,80 - 1,33)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	813	1	4,63 (0,64 - 33,61)	99 012	21	0,88 (0,57 - 1,36)	142 674	118	0,97 (0,80 - 1,16)
Autres cancers (actifs)	61 378	40	4,84 (3,45 - 6,79)	226 871	200	3,76 (3,22 - 4,39)	213 002	363	2,47 (2,21 - 2,76)
Autres cancers (sous surveillance)	79 634	12	1,29 (0,73 - 2,31)	270 606	78	1,48 (1,17 - 1,86)	288 478	260	1,30 (1,15 - 1,48)
Maladies inflammatoires et de la peau									
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	77 842	12	1,17 (0,64 - 2,14)	64 721	12	0,77 (0,43 - 1,37)	20 837	17	1,01 (0,63 - 1,63)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	30 644	15	2,24 (1,27 - 3,98)	97 116	33	0,81 (0,55 - 1,19)	71 258	90	1,12 (0,89 - 1,43)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	55 102	19	1,96 (1,17 - 3,29)	66 476	18	0,87 (0,54 - 1,41)	21 614	21	1,04 (0,68 - 1,61)

Psoriasis	48 519	5	1,16 (0,48 - 2,82)	93 093	24	1,30 (0,87 - 1,96)	40 134	27	0,97 (0,66 - 1,42)
Maladies psychologiques et neurodégénératives									
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	695 424	68	1,28 (0,98 - 1,67)	1 162 202	236	1,25 (1,08 - 1,45)	854 151	816	1,37 (1,26 - 1,49)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	125 747	21	1,85 (1,17 - 2,92)	149 187	55	1,75 (1,32 - 2,32)	106 436	162	1,64 (1,39 - 1,93)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	20 058	5	3,09 (1,25 - 7,66)	3 582	2	1,91 (0,47 - 7,73)	689	1	1,45 (0,20 - 10,33)
Trisomie 21	14 074	5	2,77 (1,13 - 6,84)	3 583	5	5,30 (2,17 - 12,96)	80	-	
Epilepsie	52 691	11	1,58 (0,86 - 2,92)	57 272	29	1,70 (1,17 - 2,48)	37 923	56	1,54 (1,18 - 2,02)
Sclérose en plaques	31 670	10	2,54 (1,28 - 5,05)	30 245	10	1,86 (0,98 - 3,54)	5 395	5	1,91 (0,79 - 4,62)
Paraplégie	18 688	6	1,47 (0,59 - 3,65)	23 291	18	2,31 (1,42 - 3,74)	9 393	13	1,63 (0,94 - 2,82)
Myopathie or myasthénie	10 300	4	2,11 (0,77 - 5,79)	11 204	6	1,23 (0,55 - 2,76)	6 040	15	2,45 (1,47 - 4,10)
Maladie de Parkinson	6 323	0		62 913	20	1,40 (0,90 - 2,19)	115 641	135	1,47 (1,24 - 1,75)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	2 192	2	1,49 (0,31 - 7,17)	38 530	31	2,32 (1,60 - 3,37)	358 110	541	1,64 (1,48 - 1,81)
Déficiência mentale	34 407	9	2,56 (1,29 - 5,07)	26 469	21	4,14 (2,65 - 6,46)	3 655	5	2,87 (1,19 - 6,91)
Autres pathologies									
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	9 078	6	5,14 (2,29 - 11,58)	12 729	3	1,02 (0,33 - 3,20)	7 600	8	1,51 (0,75 - 3,02)
Infection au VIH	36 391	0		38 446	16	1,29 (0,78 - 2,13)	3 973	7	1,87 (0,88 - 3,94)
Maladies du foie	49 735	24	1,75 (1,11 - 2,76)	123 431	81	1,30 (1,02 - 1,67)	48 134	79	1,52 (1,21 - 1,92)
Dialyse chronique	4 574	12	11,84 (6,39 - 21,92)	16 062	61	8,00 (6,05 - 10,59)	15 925	82	5,32 (4,24 - 6,67)
Transplantation rénale	11 134	85	8,57 (5,44 - 13,52)	17 116	139	4,96 (3,69 - 6,67)	4 029	35	3,49 (2,32 - 5,25)
Transplantation cardiaque	535	2	1,49 (0,32 - 6,97)	594	5	1,50 (0,60 - 3,75)	2	-	
Transplantation hépatique	907	3	1,22 (0,36 - 4,19)	2 640	7	0,94 (0,43 - 2,08)	25	-	
Transplantation du poumon	439	9	5,28 (2,31 - 12,08)	597	9	3,74 (1,86 - 7,54)			

* Les modèles multivariés ont également été ajustés sur la région de résidence et sur le schéma vaccinal du patient.

Annexe 2b: Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour le décès hospitalier pour COVID-19: stratification sur l'âge (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets ; les modèles ont été ajustés sur la variable catégorielle de l'âge).

	55 - 74 ans		75 ans et plus	
	Nombre d'événements	Modèle multivariable - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux	Nombre d'événements	Modèle multivariable - ajusté sur les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes oraux
Caractéristiques sociodémographiques	147		838	
Genre masculin	97	1,54 (1,05 - 2,24)	492	2,13 (1,83 - 2,49)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (moins défavorisé)	24	1	168	1
2	32	1,93 (1,09 - 3,41)	143	1,14 (0,90 - 1,44)
3	28	1,69 (0,90 - 3,15)	160	1,19 (0,93 - 1,51)
4	29	1,82 (0,98 - 3,37)	161	1,22 (0,96 - 1,56)
5 (plus défavorisé)	29	1,87 (1,01 - 3,47)	182	1,41 (1,11 - 1,80)
Inconnu	5	3,85 (1,30 - 11,41)	24	1,29 (0,78 - 2,15)
Habitudes de vie				
Dépendance au tabac	12	0,72 (0,38 - 1,37)	37	1,06 (0,74 - 1,51)
Alcoolisme	7	1,45 (0,62 - 3,39)	13	1,96 (1,11 - 3,45)
Addiction aux opiacés			-	
Comorbidités				
Immunosuppresseurs				
Prise d'immunosuppresseurs	35	2,52 (1,27 - 5,03)	42	2,24 (1,44 - 3,49)
Prise de corticoïdes oraux	45	6,03 (3,71 - 9,81)	97	3,61 (2,82 - 4,62)
Cardiométaboliques				
Obésité	10	1,98 (1,01 - 3,85)	10	1,28 (0,68 - 2,41)

Diabète	57		225	
Non insulinotraité	22	1,05 (0,64 - 1,71)	137	1,29 (1,07 - 1,57)
Insulinotraité	35	2,67 (1,69 - 4,21)	88	2,05 (1,62 - 2,59)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	74	1,17 (0,80 - 1,72)	285	0,70 (0,60 - 0,82)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	2	1,81 (0,44 - 7,43)	3	0,64 (0,20 - 1,99)
Hypertension	102	1,31 (0,88 - 1,95)	638	1,13 (0,95 - 1,34)
Maladies coronariennes	39	1,40 (0,90 - 2,17)	205	1,25 (1,05 - 1,48)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	15	1,07 (0,60 - 1,93)	71	1,15 (0,89 - 1,48)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	47	2,05 (1,35 - 3,10)	380	1,55 (1,33 - 1,81)
Insuffisance cardiaque	28	2,03 (1,22 - 3,39)	208	2,00 (1,67 - 2,40)
Valvulopathies	16	1,31 (0,73 - 2,33)	131	1,42 (1,16 - 1,73)
AVC	14	1,67 (0,94 - 2,97)	93	1,24 (0,99 - 1,55)
Embolie pulmonaire	3	1,32 (0,41 - 4,22)	18	1,32 (0,83 - 2,11)
Maladies respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	31	1,30 (0,84 - 2,01)	203	1,73 (1,46 - 2,06)
Mucoviscidose	1	6,61 (0,78 - 55,84)	-	
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	2	2,19 (0,53 - 9,08)	11	2,83 (1,55 - 5,16)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	3	1,82 (0,56 - 5,86)	12	0,78 (0,44 - 1,39)
Cancer colorectal (actif)	3	2,18 (0,68 - 6,98)	8	1,17 (0,58 - 2,35)
Cancer colorectal (sous surveillance)	5	2,84 (1,15 - 7,04)	12	0,68 (0,38 - 1,20)
Cancer du poumon (actif)	12	11,94 (6,31 - 22,58)	10	3,57 (1,90 - 6,71)
Cancer du poumon (sous surveillance)	2	3,53 (0,86 - 14,50)	11	3,16 (1,73 - 5,76)
Cancer de la prostate (actif)	1	0,41 (0,06 - 2,95)	14	0,77 (0,45 - 1,31)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	-		39	1,10 (0,79 - 1,53)
Autres cancers (actifs)	36	6,32 (4,21 - 9,49)	136	3,55 (2,93 - 4,29)
Autres cancers (sous surveillance)	12	2,30 (1,25 - 4,23)	71	1,37 (1,07 - 1,76)
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	-		5	1,14 (0,47 - 2,75)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	6	1,53 (0,60 - 3,88)	27	1,15 (0,75 - 1,76)

Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	2	1,08 (0,26 - 4,50)	8	1,45 (0,72 - 2,93)
Psoriasis	-		5	0,69 (0,29 - 1,66)
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	30	1,63 (1,06 - 2,49)	223	1,45 (1,23 - 1,71)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	9	3,17 (1,55 - 6,47)	32	1,17 (0,81 - 1,68)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	-		-	
Trisomie 21	4	68,69 (23,05 - 204,68)	-	
Epilepsie	3	1,27 (0,40 - 4,09)	12	1,21 (0,68 - 2,14)
Sclérose en plaques	1	2,42 (0,32 - 18,54)	1	1,73 (0,24 - 12,37)
Paraplégie	3	3,63 (1,10 - 11,99)	3	1,35 (0,43 - 4,24)
Myopathie or myasthénie	-		8	4,72 (2,32 - 9,60)
Maladie de Parkinson	-		43	1,76 (1,29 - 2,39)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	4	1,79 (0,63 - 5,09)	153	1,73 (1,42 - 2,09)
Déficience mentale	2	4,43 (1,02 - 19,21)	-	
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	1	2,04 (0,24 - 17,61)	3	2,08 (0,67 - 6,48)
Infection au VIH	3	1,74 (0,50 - 6,11)	4	3,94 (1,45 - 10,69)
Maladies du foie	13	1,14 (0,57 - 2,29)	24	1,54 (1,01 - 2,36)
Dialyse chronique	16	10,84 (5,92 - 19,83)	29	6,78 (4,61 - 9,97)
Transplantation rénale	21	4,15 (1,89 - 9,11)	19	6,25 (3,34 - 11,73)
Transplantation cardiaque	-		-	
Transplantation hépatique	3	2,78 (0,68 - 11,42)	-	
Transplantation du poumon	1	3,89 (0,48 - 31,85)	-	

* Les modèles multivariés ont également été ajustés sur la région de résidence et sur le schéma vaccinal du patient.

RÉFÉRENCES

1. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020).
2. Williamson, E. J. *et al.* Risks of covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. *BMJ* n1592 (2021) doi:10.1136/bmj.n1592.
3. Bhaskaran, K. *et al.* HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *The Lancet HIV* **8**, e24–e32 (2021).
4. Semenzato, L. *et al.* Maladies chroniques, états de santé et risque d’hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l’épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. *Rapport 42* (2021).
5. Semenzato, L. *et al.* Maladies chroniques, états de santé et risque d’hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d’une cohorte de 67 millions de personnes. 48.
6. Semenzato, L. *et al.* Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health - Europe* **8**, 100158 (2021).
7. Bouillon, K. *et al.* Estimation de l’impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – actualisation jusqu’au 20 juillet 202. 33.
8. Jabagi Marie Joëlle *et al.* Estimation de l’impact de la vaccination chez les personnes âgées de 50-74 ans sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 32.
9. Haas, E. J. *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination

- campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet* **397**, 1819–1829 (2021).
10. Tenforde, M. W. *et al.* Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **70**, 1156–1162 (2021).
 11. Self, W. H. *et al.* Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **70**, 1337–1343 (2021).
 12. Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H. & Butt, A. A. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* **385**, 187–189 (2021).
 13. Hall, V. J. *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* **397**, 1725–1735 (2021).
 14. Yek, C. *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *JAMA* **327**, 7 (2022).
 15. Grange, Z. *et al.* Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *The Lancet* **398**, 1799–1800 (2021).
 16. Semenzato, L. *et al.* Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension* (2021) doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
 17. Bouillon, K. *et al.* Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA* **319**, 375 (2018).
 18. Weill, A. *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* **i2002** (2016) doi:10.1136/bmj.i2002.

19. Meyer, A. *et al.* Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med* **170**, 99 (2019).
20. Tubiana, S. *et al.* Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. 9.
21. Blotière, P.-O. *et al.* Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* **93**, e167–e180 (2019).
22. Zureik, M. *et al.* Nicotine-replacement therapy, as a surrogate of smoking, and the risk of hospitalization with Covid-19 and all-cause mortality: a nationwide, observational cohort study in France. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.28.20160630> (2020) doi:10.1101/2020.07.28.20160630.
23. Sbidian, E. *et al.* Comment on ‘Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19’ by König *et al.* . Long-term exposure to hydroxychloroquine or chloroquine and the risk of hospitalisation with COVID-19: a nationwide, observational cohort study in 54 873 exposed individuals and 155 689 matched unexposed individuals in France. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218647 (2020) doi:10.1136/annrheumdis-2020-218647.
24. Meyer, A., Drouin, J., Zureik, M., Weill, A. & Dray-Spira, R. Colonoscopy in France during the COVID-19 pandemic. *Int J Colorectal Dis* (2021) doi:10.1007/s00384-020-03816-3.
25. de Gage, S. B. *et al.* Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in France During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmol* (2020) doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5594.
26. Roland, N. *et al.* Effects of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Lockdown on the Use of Contraceptives and Ovulation Inductors in France. *Obstetrics & Gynecology* **137**, 415–417 (2021).
27. Jabagi, M. J. *et al.* Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA* **327**, 80 (2022).

28. Botton, J. *et al.* Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine* **40**, 414–417 (2022).
29. Ghebremichael-Weldeselassie, Y. *et al.* A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety. *Statistics in Medicine* sim.9325 (2022) doi:10.1002/sim.9325.
30. Thompson, M. G. *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* **385**, 1355–1371 (2021).
31. Corchado-Garcia, J. *et al.* Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COVS Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19. *JAMA Netw Open* **4**, e2132540 (2021).
32. 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* **9**, 33 (2009).
33. Rachas, A. *et al.* Prevalences and healthcare expenditures related to 58 health conditions from 2012 to 2017 in France: diseases and healthcare expenditure mapping, a national population-based study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.21.20198853> (2020) doi:10.1101/2020.09.21.20198853.
34. Hippisley-Cox, J. *et al.* Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* n2244 (2021) doi:10.1136/bmj.n2244.