



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2

Actualisation des facteurs de
risque de formes graves de la co-
vid-19 et des recommandations
sur la stratégie de priorisation des
populations à vacciner

Validé par le Collège le 1er mars 2021

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner
Méthode de travail	Analyse de la littérature ; Revue des recommandations étrangères Premiers résultats des modèles épidémiologiques Cf Note de cadrage publiée en juillet 2020
Objectif(s)	Orienter les pouvoirs publics pour anticiper l'organisation d'une campagne vaccinale Être transparent sur les priorisations de populations à vacciner
Cibles concernées	Pouvoirs publics, usagers du système de santé
Demandeur	Direction Générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Annalisa MONTANTE, Laura ZANETTI
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Joachim BABA, Annick COHEN-AKENINE, Roselyne DELAVEYNE, Olivia ING, Andrea LASSERRE, Annalisa MONTANTE, Laura ZANETTI, en collaboration avec les experts Dr Dominique ABITEBOUL, Pr Olivier EPAULARD, Pr Judith MUELLER, Pr Claire ROUBAUD-BAUDRON, et les autres membres du groupe de travail mis en place par la HAS.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 1er mars 2021
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN : 978-2-11-162627-0

Sommaire

Introduction	11
1. Revue des facteurs de risque de formes graves	13
1.1. Données françaises	13
1.2. Données internationales	23
1.2.1. Focus sur la méta-analyse du STIKO	25
1.2.2. Comorbidités à risque avéré de formes graves de covid-19	29
1.2.2.1. Comorbidités préalablement identifiées comme à risque avéré et important d'hospitalisations ou de décès	29
1.2.2.2. Autres comorbidités préalablement identifiées comme facteur de risque faible ou modéré d'hospitalisations ou de décès	33
1.2.2.3. Comorbidités pour lesquelles le risque d'hospitalisations ou de décès n'était pas préalablement établi	37
1.2.2.4. Interaction entre âge et comorbidités	43
1.2.2.5. Liste des comorbidités considérées à risque au niveau international	52
2. Revue des principaux facteurs de risque d'infection (milieu professionnel ou en collectivités)	56
2.1. Professionnels de santé et médico-sociaux	56
2.1.1. Données françaises	56
2.1.2. Données internationales	58
2.2. Autres professions	59
2.2.1. Données françaises	59
2.2.2. Données internationales	60
2.2.3. Vaccination des professionnels dans les recommandations internationales	64
3. Rôle des inégalités socio-économiques face à l'épidémie Covid-19	67
4. Recommandations sur la priorisation des personnes à vacciner	70
4.1. Recommandations étrangères	70
4.2. Positions des collègues professionnels, sociétés savantes et associations en France sur la vaccination	76
5. Recommandations	80
Table des annexes	88
Références bibliographiques	101
Participants	112

Recommandations

L'allocation progressive des doses de vaccins contre le SARS-CoV-2 nécessite d'établir une priorisation des personnes à vacciner.

L'objectif de la vaccination est de réduire la mortalité et les formes graves de Covid-19 en ciblant les personnes les vulnérables et de réduire la tension sur le système de santé.

Afin d'ajuster la stratégie de priorisation au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances, la HAS a procédé à l'actualisation de la revue de la littérature des facteurs de risque de formes graves et de décès associés à la Covid-19 ainsi que des facteurs de risque d'exposition lui permettant de fonder les choix de personnes à vacciner en priorité compte tenu de leur risque.

Pour ce faire, la HAS a tout particulièrement examiné les études épidémiologiques étudiant les facteurs de risque de formes graves et dont l'analyse comprenait une régression multivariée avec ajustement *a minima* sur l'âge, le sexe voire d'autres comorbidités afin d'évaluer le poids respectif de l'âge et des comorbidités dans la survenue d'hospitalisation et de décès.

Ces conclusions ne portent donc pas sur l'appréciation du risque individuel et de la valeur bénéfice/risque de la vaccination chez un individu donné qui relève toujours de l'appréciation d'un médecin. Toutefois, ces conclusions reposent sur l'état actuel des connaissances sur les facteurs de risque de formes graves identifiées à partir de méta-analyses ou d'études de cohortes et visent à définir une stratégie de priorisation des personnes à vacciner fondée sur les preuves scientifiques.

La revue actualisée des études épidémiologiques françaises et internationales confirme le **rôle majeur et prépondérant de l'âge dans la survenue des décès liés à la Covid-19**.

Ainsi, les données d'analyse des séjours hospitaliers en France indiquent que les patients atteints de COVID-19 hospitalisés présentent un risque de décéder de la COVID-19, comparativement aux 18 à 49 ans, environ 3 fois plus élevé, s'ils sont âgés de 50 à 64 ans, 7 fois plus de risque s'ils sont âgés de 65 à 74 ans, 10 fois plus de risque s'ils sont âgés de 75 à 80 ans, et 16 fois plus de risque s'ils sont âgés de plus de 80 ans.

L'âge est également de loin le principal facteur de risque de formes graves identifié dans l'étude de cohorte nationale quasi-exhaustive portant sur 66 millions d'assurés menée par le GIS Epiphare (CNAM/ANSM). En comparaison à la population générale d'assurés, le risque d'hospitalisation pour Covid-19 est plus de 5 fois plus élevé chez les 85-89 ans comparé aux 40-44 ans et le risque de décéder au cours d'une hospitalisation pour Covid-19 est 100 fois plus élevé chez les 85-89 ans comparé aux 40-44 ans.

La revue actualisée des études confirme également **l'influence des comorbidités qui, s'elle est marquée et significative, apparaît nettement moindre** que celle de l'âge. En particulier, les données d'analyse du PMSI ont identifié plusieurs comorbidités associées à un surrisque de décès de l'ordre de 50 % à 70 % (RR compris entre 1,50 et 1,70) des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en France dont : l'immunodépression et en particulier les transplantations d'organes ; les cancers ; l'obésité morbide ; la cirrhose hépatique ; et

dans une moindre mesure les pathologies rénales chroniques et le diabète. Dans l'étude menée par le GIS-EPIPHARE, la quasi-totalité des affections chroniques étaient positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour Covid-19 et de décès à l'hôpital, à l'exception de la dyslipidémie. Les associations les plus fortes étaient retrouvées pour l'hospitalisation comme pour le décès chez les personnes atteintes d'une trisomie 21, ayant bénéficié d'une transplantation rénale ou du poumon, atteintes d'une mucoviscidose, d'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse et d'un cancer actif du poumon. L'obésité n'a cependant pas pu être valablement considérée compte tenu de la nature des données disponibles.

Ainsi, les risques d'hospitalisation et de décès associés à ces conditions sont sans commune mesure avec les risques associés à l'âge élevé.

Ces données françaises viennent conforter les résultats de nombreuses études épidémiologiques menées à l'étranger y compris sur de larges cohortes de patients infectés par le SARS-CoV-2.

La HAS note cependant que l'ensemble des études épidémiologiques identifiées ont été menées dans des contextes épidémiques très différents et évolutifs (essentiellement durant la première vague de l'épidémie) et selon des méthodologies très hétérogènes ; elles portent également sur des populations différentes (population générale ou population infectée) et le renseignement des comorbidités prises en compte est variable et très souvent peu précis (grande diversité de pathologies concernées sans connaissance de l'ancienneté de la pathologie ni de sa sévérité). Des effets de sur-ajustements sont également à craindre. Ces limites rendent l'interprétation et la hiérarchisation des facteurs difficiles en l'absence de méta-analyses. Cependant, les méta-analyses retrouvées sont entachées d'une forte hétérogénéité qui limitent également la portée de leurs conclusions.

Au terme de cette actualisation de la revue de la littérature, la HAS met donc à jour les comorbidités identifiées, en l'état actuel des connaissances, comme des facteurs de risque indépendant d'hospitalisation et surtout de décès liés à la Covid-19 et y apporte certaines précisions.

Ainsi, les pathologies/comorbidités identifiées par la HAS comme à risque avéré d'hospitalisation ou de décès sont les suivantes :

Les pathologies déjà identifiées dans son rapport du 30 novembre à savoir :

- Pour les pathologies à **très haut risque de décès** (RR > 3 dans la majorité des études) :
- Les personnes atteintes de trisomie 21 surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
- le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- l'insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés) ;

Pour les personnes présentant des affections préexistantes **rares et graves ou des handicaps graves**, le risque de formes graves ne peut être explicitement identifié à partir de la

revue de la littérature. Dans ces situations, pour lesquelles il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes concernant l'évolution d'une maladie Covid-19 mais pour lesquelles un risque sensiblement accru est **identifié par les spécialistes**.

- D'autres pathologies sont également à **haut risque de décès** (RR compris entre 1,5 et 3 dans la majorité des études) :
- le diabète (de type 1 et de type 2), ; et pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes ;
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²), ce risque augmente avec l'IMC (IMC > 40 kg/m²) et pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
- les cancers en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie. Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire,
- l'insuffisance cardiaque,
- l'hypertension artérielle compliquée.

A ces comorbidités à haut risque de décès, s'ajoutent les pathologies suivantes dont les résultats concordent désormais dans la plupart des études identifiées :

- Les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- Les troubles psychiatriques ;
- La démence ;
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

La HAS confirme également que, si l'influence des comorbidités identifiées ci-dessus est marquée, le cumul de ces comorbidités mérite également d'être considéré dans la priorisation des personnes à vacciner. Si quelques études renseignent sur l'influence des polypathologies chroniques (≥ 3 comorbidités) sur le risque de décès, **toutes indiquent que les personnes polypathologiques dans une tranche d'âge donnée ont un risque de décéder proche des personnes de la tranche d'âge supérieure ne présentant pas de polypathologies**. Les personnes polypathologiques qui sont atteintes des comorbidités identifiées ci-dessus apparaissent donc particulièrement à risque de décès, et ce d'autant plus qu'elles sont âgées.

Ainsi, la HAS souligne l'attention particulière qui devra être portée sur le repérage par les professionnels de santé des personnes polypathologiques qui devront être vaccinées en priorité.

Enfin, les nouvelles données majoritairement issues d'une étude américaine portant chez les **femmes enceintes** indiquent désormais que la grossesse est un facteur de risque indépendant de développer des formes graves qu'il s'agisse des hospitalisations ou des décès associés à la Covid-19. Bien que ce risque soit plus faible (RR de l'ordre de 1,7) que pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, celui-ci semble augmenter avec l'âge de la mère (>35 ans) et avec la présence de comorbidités telles que l'obésité, le diabète et les

maladies cardiovasculaires. Ceci reste à confirmer à partir d'autres études réalisées notamment en populations de femmes européennes.

D'autres comorbidités ont un rôle encore discutable et ne sont donc pas à ce stade prises en considération pour la priorisation ci-dessous. Les résultats issus de l'analyse de la littérature n'étant pas concordants ou trop limités à ce stade et ne permettent pas, en l'état des connaissances, de confirmer un sur-risque d'hospitalisation et en particulier de décès. Il s'agit :

- des personnes présentant une coronaropathie ;
- des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire et/ou auto-immune pourraient également être à risque, mais les arguments sont moins robustes, sauf peut-être en ce qui concerne la présence d'une corticothérapie ;
- des personnes vivant avec le VIH ; en effet, il apparaît dans plusieurs études que ce risque découlerait plutôt de la plus grande fréquence chez les PVVIH de certaines comorbidités elles-mêmes à risque. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait toutefois avoir un impact délétère.

Ainsi, compte tenu de l'objectif du programme de vaccination préalablement établi qui vise à réduire la mortalité associée à la Covid-19 en France, la HAS **réitère ses recommandations de fonder les différentes phases de la stratégie de priorisation des personnes à vacciner en premier lieu sur l'âge** dont le rôle est majeur dans la survenue des décès **et de tenir compte des polypathologies**. Elle recommande que, **dans les deux mois à venir**, les populations âgées de 75 ans et plus soient vaccinées **en toute première priorité** dans le cadre de la campagne de vaccination mise en place par le gouvernement. Elle note qu'à ce jour, les personnes de plus de 75 ans dont une grande majorité sont polypathologiques ont le plus grand mal à obtenir des rendez-vous vaccinaux alors même qu'elles devraient être prioritaires devant les individus plus jeunes y compris ceux présentant des comorbidités. Au 09 février 2021, seuls 20% des personnes âgées de 80 ans et plus et 17% des 75-79 ans ont reçu leur première injection.

Ainsi, **lors de la Phase 2 d'approvisionnement critique en vaccins**, la HAS recommande :

1) En premier lieu la vaccination de :

- toutes les **personnes âgées de 75 ans et plus, en commençant par les personnes polypathologiques**, c'est-à-dire présentant au moins 3 pathologies/comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus,
- **les personnes de 65-74 ans polypathologiques** qui sont actuellement les plus vulnérables ;
- **quel que soit leur l'âge** :
 - des personnes **atteintes de trisomie 21** ;
 - des personnes ayant reçu une **transplantation d'organe** ;

- des **insuffisants rénaux dialysés** ;
- et des personnes **particulièrement vulnérables** jugées par leur médecin et présentant des **affections préexistantes rares et graves ou des handicaps graves** les prédisposant à risque particulièrement accru de décéder de l'infection par le SARS-CoV-2 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, maladies rares telles que définies par le Ministère de la Santé).

2) Puis de toutes les autres personnes âgées de 65-74 ans en commençant par celles qui présentent une ou deux comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus;

3) Puis de toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans en priorisant les personnes poly-pathologiques (≥ 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus).

Enfin, La HAS rappelle que, durant cette phase 2, l'ensemble des professionnels du secteur de la santé (quel que soit leur mode d'exercice) et du secteur médico-social ainsi que les professionnels du transport sanitaire doivent se voir proposer la vaccination.

Ces professionnels sont en effet les acteurs essentiels de la lutte contre l'épidémie de Covid-19 ainsi que des acteurs majeurs dans la mise en œuvre de la campagne de vaccination. Leur vaccination répond à l'objectif poursuivi du programme de maintenir les activités essentielles liées au fonctionnement du pays et en premier lieu le système de santé pour l'ensemble des concitoyens et en raison du risque accru d'exposition de ceux-ci.

Au 09 février 2021, il est estimé que seuls 28,2% des professionnels exerçant en EHPAD ou en USLD ont reçu une première dose de vaccin contre la COVID-19. La couverture des professionnels de santé de plus de 50 ans ou présentant une comorbidité (éligible à la vaccination depuis le début de la campagne) n'est pas connue.

Cette priorisation se fonde sur la revue actualisée de la littérature et pourra être complétée si besoin en fonction des résultats actualisés du modèle mathématique développé par l'institut Pasteur tenant compte des paramètres épidémiques, de l'efficacité des vaccins, du calendrier de livraison des doses et des capacités de vaccination. Les résultats du modèle publié par Pasteur (<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03087143>) indiquaient, quels que soient les scénarios épidémiologiques considérés et les efficacités présumés des vaccins, que la maximisation des décès et des hospitalisations évités par la vaccination est obtenue en ciblant d'abord les populations de 75 ans et plus. Pour un vaccin qui ne réduirait que la sévérité de la maladie, quel que soit le scénario épidémiologique considéré, il était préférable de commencer la campagne en vaccinant d'abord les 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités.

Lors de la Phase 3 d'approvisionnement critique en vaccins, la HAS recommande ensuite :

- la vaccination de toutes les personnes âgées de **50-65 ans** ;
- et des personnes de **18-49 ans polypathologiques** (≥ 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus).

Pour les femmes enceintes, la HAS rappelle, que malgré l'absence de données suffisantes au cours de la grossesse, l'administration des vaccins contre la Covid-19 chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination. Par mesure de précaution, dans l'attente des résultats finaux des études menées chez l'animal pour le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca et compte tenu des syndromes de type grippal ayant été rapportés avec ce vaccin, la HAS, conformément aux recommandations de l'ANSM, recommande de privilégier chez la femme enceinte les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®), pour lesquels les études animales n'ont pas montré de conséquence sur le développement du fœtus

Par ailleurs, il n'existe pas d'étude sur le passage de ces vaccins dans le lait ou chez la femme allaitante, mais la HAS rappelle que, sur la base des mécanismes biologiques (dégradation rapide des ARNm), il n'y a pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaité par une femme vaccinée. La vaccination chez la femme allaitante est donc possible.

Dans ses recommandations préliminaires en novembre, la HAS avait ouvert la vaccination aux opérateurs essentiels/professions des secteurs dits essentiels lors de la phase 3 critique d'approvisionnement sans toutefois se prononcer sur la nature de ces secteurs.

A ce stade, peu de données scientifiques permettent d'étayer le risque de contamination par le SARS-CoV-2 en milieu professionnel chez les autres professionnels que ceux du secteur de la santé et du médico-social.

Ainsi, dans le contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, la HAS considère que le maintien des activités des secteurs essentiels peut être garanti par le maintien des gestes barrières et des mesures de distanciation physique.

Enfin, la HAS insiste sur **l'enjeu liés aux inégalités d'accès des populations prioritaires à la vaccination**. Elle souligne l'importance de mettre en place des dispositifs permettant d'aller-vers (comme par exemple les équipes mobiles) afin de faciliter l'accès des personnes isolées à domicile, des personnes en incapacité de se rendre dans les centres de vaccinations ou dans les établissements hospitaliers ainsi que vers les personnes précaires ou

défavorisées ou vivant dans des zones territoriales défavorisées qui sont confrontées à des freins dans l'accès aux soins en général et à la vaccination contre la covid-19 en particulier.

Elle rappelle que dans le cadre des objectifs fixés du programme de vaccination, les éventuelles situations identifiées comme à risque de contamination accrue par le SARS-CoV ne sont pas prioritaires durant les phases 2 et 3 critiques d'approvisionnement. La priorité étant de cibler avant tout les personnes susceptibles de développer des formes graves de covid-19 afin de réduire les décès associés à la covid-19 et de réduire la tension sur le système de santé. Par exemple, les établissements pénitentiaires, établissements sociaux d'hébergement et d'insertion ou les travailleurs en milieux clos qui ont pu donner lieu à des clusters du fait de la difficulté de mettre en place les mesures barrières ne sont pas à ce stade prioritaires. Toutefois, les personnes à risque élevé vivant dans ses environnements devront néanmoins être identifiées et ciblées.

La HAS adaptera ses recommandations sur les personnes à vacciner en priorité, y compris pour les phases ultérieures, compte tenu de l'évolution des approvisionnements en vaccins et dès lors que de nouvelles informations seront disponibles sur :

- l'efficacité et la sécurité des vaccins dans les différents groupes d'âge et groupes à risque et leur durée de protection ;
- l'effet des vaccins sur l'acquisition de l'infection et la transmission et le risque de formes graves ou de décès ;
- la dynamique de circulation et de transmission du virus SARS-CoV-2 et des facteurs de contamination dans la population française ainsi que l'évolution de la circulation des variants ;
- les caractéristiques épidémiologiques, microbiologiques et cliniques de la maladie Covid-19, en particulier à partir de données françaises.

Par ailleurs, compte tenu de l'évolution épidémiologique marquée par la circulation des différents variants en France, la HAS produira très prochainement un avis sur les recommandations particulières de vaccination en particulier dans les régions marquées par une circulation importante des variants.

Introduction

Dans son avis du 30 novembre 2020 (1), la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé que les objectifs de la campagne de vaccination en France, une fois que les vaccins contre le SARS-CoV-2 disposeraient d'une AMM, soient de :

1. réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie Covid-19 d'une part ;
2. maintenir les activités essentielles liées au fonctionnement du pays d'autre part.

Dans cet avis complété par son avis du 17 décembre 2020 (2), la HAS a établi des recommandations préliminaires sur la priorisation des populations à vacciner selon différentes phases considérant les objectifs établis.

Ainsi, dans la première phase, une stratégie de vaccination ciblant les personnes les plus à risque de formes graves ou de décès a été privilégiée et les personnes définies comme prioritaires étaient : les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et les résidents en services de longs séjours (EHPAD, USLD ...) et les professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s)).

Dans la seconde phase, une stratégie de vaccination en premier lieu basée sur l'âge est apparue comme celle permettant d'obtenir les meilleurs résultats en termes d'hospitalisations et de décès évités attribuables à la Covid-19 (92 % des décès rapportés étant survenus chez les plus de 65 ans depuis le début de l'épidémie).

Le rôle joué par certaines comorbidités dans le risque d'hospitalisations et de décès indépendamment de l'âge et la présence de comorbidités multiples a été également considérée.

La HAS avait ainsi considéré que, dans la seconde phase, **la vaccination cible en priorité les personnes de 75 ans et plus** en commençant par les personnes les plus âgées et/ou celles qui présentent une ou plusieurs comorbidité(s) **puis les personnes de 65-74 ans. Si toutefois les doses prévisionnelles se révélaient insuffisantes, les personnes de 65-74 ans ayant au moins une comorbidité seraient à prioriser.**

A partir d'une revue de la littérature française et internationale sur les facteurs de risque de forme grave, la HAS avait considéré que les comorbidités identifiées à ce stade comme à risque avéré d'hospitalisations ou de décès étaient : l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m²), particulièrement chez les plus jeunes, le diabète (de type 1 et de type 2), l'insuffisance rénale chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'insuffisance respiratoire, l'hypertension artérielle compliquée, l'insuffisance cardiaque, les cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans et le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques et les patients porteurs de trisomie 21). Toutes ces comorbidités n'avaient cependant pas le même poids. Par ailleurs, la HAS précisait que le cumul de ces comorbidités est également à risque accru de formes graves.

D'autres comorbidités avaient un rôle encore discutable ; les résultats de la littérature n'étant pas concordants ou trop limités et ne permettaient pas de confirmer un surrisque d'hospitalisation ou de décès associé.

Dans son avis du 17 décembre 2020 (2), elle avait précisé qu'il n'était pas exclu que soit envisagé, dès le début de la campagne vaccinale et sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel, la vaccination de sous-populations non priorisées du fait de leur âge mais particulièrement vulnérables et exposées à la Covid-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés...).

En parallèle, la HAS avait préconisé la vaccination des professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s) (quel que soit le mode d'exercice) durant la seconde phase et de tous les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social non vaccinés antérieurement ainsi que des opérateurs/professionnels des secteurs « essentiels » durant la troisième phase.

Ces recommandations étaient amenées à évoluer au fur et à mesure de la progression des connaissances et de la mise à disposition des doses de vaccins.

La HAS réactualise ainsi son avis en tenant compte de l'évolution des données disponibles depuis octobre 2020.

1. Revue des facteurs de risque de formes graves

La HAS a procédé à une actualisation de la revue des données disponibles sur les facteurs de risque de formes graves à partir des données de surveillance et études françaises et d'une revue (quasi systématique) de la littérature. La stratégie de recherche documentaire et la période d'actualisation sont détaillées en Annexe 1.

Les études retenues sont détaillées en annexes. Ont été incluses uniquement les études quels que soient leur nature et design (méta-analyses, études observationnelles) menées en population générale avec un diagnostic confirmé de Covid-19 (ou une hospitalisation pour Covid-19) et qui étudiaient l'influence des facteurs de risque de forme grave/de décès lié à la Covid-19. Ces facteurs de risque incluaient au moins les comorbidités, l'âge et le sexe et permettaient d'apprécier le poids respectif des comorbidités à partir d'une régression multivariée.

La HAS a par ailleurs consulté l'ensemble des sociétés savantes début janvier 2021, afin d'identifier les études françaises pertinentes sur le sujet. Huit d'entre elles ont apporté leur contribution (CNP : Endocrino – Diabète – Nutrition, Fédération française de neurologie, Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, Institut Jérôme Lejeune, Société française de neuroradiologie, Société d'imagerie thoracique, société française de radiologie, Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation).

Ce travail sera régulièrement mis à jour et les conclusions, recommandations qui en découlent seront alors revues en conséquence.

1.1. Données françaises

Données issues du point épidémiologique de Santé publique France

Les données de surveillance françaises sont limitées et apportent peu d'informations sur les facteurs de risque de formes graves en dehors de l'âge et du sexe. En effet, les données du système d'information SI-VIC¹ sur les hospitalisations comprennent des données sur l'âge et le sexe des patients hospitalisés mais ne renseignent pas sur la présence de comorbidités.

Du 1^{er} mars 2020 au 09 février 2021 (3), parmi les 320 180 patients ayant été hospitalisés pour Covid-19 :

- l'âge médian des patients était de 73 ans et 53 % étaient des hommes. Parmi l'ensemble des patients hospitalisés, moins de 5 % avaient moins de 44 ans, 15 % de 45 à 64 ans, 21 % de 65 à 74 ans et 59 % avaient plus de 75 ans. Les personnes de 64 ans et plus représentaient plus de 80 % des personnes hospitalisées. 235 717 patients sont retournés à domicile ;

¹ SI-VIC (Système d'information pour le suivi des victimes) : nombre de patients hospitalisés pour COVID-19, admis en réanimation, en soins intensifs ou en unités de surveillance continue, ainsi que les décès survenus pendant l'hospitalisation rapportés par les établissements hospitaliers (depuis le 13 mars 2020).

– 56 476 patients sont décédés : 75 % étaient âgés de 75 ans et plus, et 58 % étaient des hommes.

Le recueil du réseau de surveillance des hospitalisations et décès en réanimation coordonné par Santé publique France inclut la prise en compte des comorbidités. Ainsi, les comorbidités les plus fréquemment observées chez les patients admis en réanimation sont décrites dans le tableau ci-après :

Tableau 1 : Comorbidités des patients atteints de Covid-19 admis en réanimation et signalés du 05 octobre 2020 au 09 février 2021 par les services de réanimation participant à la surveillance sentinelle, France d'après le point épidémiologique de Santé publique France, 2021 (3)

Classe d'âge	Ensemble des cas (n=6 315)		Cas décédés en réanimation (n=1 150)	
	n	%	n	%
0-14 ans	18	<1	0	-
15-44 ans	372	6	21	2
45-64 ans	2 008	32	186	16
65-74 ans	2 334	37	421	37
75 et +	1 543	25	521	45
Non renseigné	40		1	
Comorbidités ¹	n	% ²	n	% ²
Aucune	683	11	62	5
Au moins une comorbidité	5 482	89	1 067	95
Hypertension artérielle	2 777	45	592	52
Obésité (IMC>=30) ³	2 488	45	393	40
Diabète	1 910	31	367	33
Pathologie cardiaque	1 548	25	421	37
Pathologie pulmonaire	1 303	21	281	25
Pathologie rénale	531	9	164	15
Immunodépression	443	7	125	11
Cancer	430	7	130	12
Pathologie neuromusculaire	207	3	60	5
Pathologie hépatique	143	2	53	5
Autre	933	15	188	17
Non renseigné	150		21	

¹Un patient peut présenter plusieurs comorbidités parmi celles listées dans le tableau.

²Les pourcentages sont calculés pour les patients pour lesquels l'information sur les comorbidités est renseignée.

³La prévalence de l'obésité est calculée à partir des données des patients dont l'IMC est renseigné (n=5 552 et n=993 pour les cas décédés)

Étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)

Une analyse des parcours des patients hospitalisés pour Covid-19 a été menée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) (4). Parmi les 90 778 personnes hospitalisées en MCO entre le 1er mars 2020 et le 15 juin 2020 avec une infection par le SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou TDM thoracique, 55 % d'entre elles étaient des hommes. Ils étaient 70 % parmi les personnes hospitalisées en soins critiques et 60 % parmi les personnes décédées. Au total, 31 % des personnes hospitalisées étaient âgées de plus de 80 ans, 51 % âgées de plus de 70 ans et 70 % de plus de 60 ans (données cumulées). Ces dernières représentaient plus de 60 % des patients hospitalisés en réanimation. Les personnes hospitalisées âgées de plus de 80 ans représentaient 8 % des personnes hospitalisées en réanimation et 53 % des personnes décédées à l'hôpital.

Étude du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Cette analyse a depuis été complétée par une étude des facteurs associés à la mortalité de patients hospitalisés durant la première vague, étude réalisée par le département d'information médicale de Bordeaux à partir de la base de données nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (données non publiées).

Cette étude a analysé 98 367 patients Covid-19 (cas confirmés, cas probables ou possibles, selon la définition de Santé publique France), hospitalisés en Médecine Chirurgie Obstétrique pour une nuit ou plus dans un établissement de santé français entre le 1er janvier et le 30 juin 2020, et avec une date de sortie au maximum le 30 septembre. Les comorbidités considérées ont été celles rapportées au cours du séjour ou lors d'une hospitalisation antérieure dans les 2 années précédentes.

La mortalité intra-hospitalière globale est de 18,8 % chez les patients Covid-19, augmente avec l'âge en passant de 0,6 % chez les 0-14 ans à 30,1 % chez les plus de 75 ans. La mortalité la plus élevée est retrouvée chez les hommes âgés de 75 ans ou plus (35,2 %).

Après ajustement sur le sexe et les comorbidités, l'âge est de loin le principal facteur de risque de mortalité chez les patients Covid-19 hospitalisés en France en MCO. Le risque de décès augmente en fonction de l'âge : ainsi comparativement aux 18 à 49 ans, les patients hospitalisés pour Covid-19 âgés de 50 à 64 ans présentent environ 3 fois plus de risque de décéder du Covid-19 (Odds Ratio (OR) = 3,36 [IC₉₅ % : 3,00-3,77]), ceux âgés de 65 à 74 ans présentent un risque 7 fois plus important (OR = 7,20 [IC₉₅ % : 6,44-8,05]). Chez les patients de 75 à 80 ans, le risque est multiplié par 11 (OR = 10,62 [IC₉₅ % : 9,46-11,91]) et chez les plus de 80 ans, le risque est multiplié par 16 (OR = 16,17 [IC₉₅ % : 14,48-18,06]).

Ces données françaises confirment le rôle majeur de l'âge comme facteur de risque de décès lié à la Covid-19 et l'accroissement quasi-exponentiel de la mortalité avec l'âge.

D'autres facteurs de risque comme l'existence de comorbidités ont également été identifiés comme des facteurs de risque de décès. Toutefois le risque associé à la mortalité hospitalière s'il est important, est moindre par rapport au rôle prépondérant joué par l'âge.

Ainsi, les comorbidités (actuelles ou antécédents de moins de 2 ans) identifiées comme les plus à risque de décès sont : l'existence d'un cancer (OR = 1,77 [IC₉₅ % : 1,70-1,86]), d'une obésité morbide (IMC $\geq$ 40 kg/m²) (OR = 1,71 [IC₉₅ % : 1,51-1,93]), d'une cirrhose hépatique sans greffe (OR = 1,69 [IC₉₅ % : 1,50-1,91]), et le fait d'avoir reçu une greffe d'organe (OR = 1,54 [IC₉₅ % : 1,32-1,79]).

D'autres comorbidités comme le diabète (OR = 1,12 [IC₉₅ % : 1,07-1,16]), l'insuffisance cardiaque (OR = 1,25 [IC₉₅ % : 1,20-1,31]), les antécédents d'AVC (OR = 1,30 [IC₉₅ % : 1,22-1,38]), l'insuffisance respiratoire chronique (OR = 1,24 [IC₉₅ % : 1,14-1,35]), l'insuffisance rénale chronique (OR = 1,18 [IC₉₅ % : 1,12-1,23]) sont également identifiées comme des facteurs indépendants associés à la mortalité hospitalière. Certaines présentent un risque d'intensité faible comme les coronaropathies (OR = 1,08 [IC₉₅ % : 1,03-1,13]) ou la démence (OR = 1,11 [IC₉₅ % : 1,06-1,16]).

Les hommes présentent également une augmentation de 55 % du risque de décéder par rapport aux femmes (OR = 1,55 [IC₉₅ % : 1,49-1,60]).

Enfin, certaines comorbidités ne sont pas identifiées comme des facteurs associés à la mortalité hospitalière dans cette étude. Il s'agit de l'hypertension artérielle (OR = 0,91 [IC_{95%} : 0,87-0,94]), des dyslipidémies (OR = 0,94 [IC_{95%} : 0,89-0,99]), de l'asthme (OR = 0,79 [IC_{95%} : 0,72-0,87]) ou des autres pathologies pulmonaires chroniques (bronchectasies, emphysèmes, affections pulmonaires interstitielles) (OR = 1,10 [IC_{95%} : 1,03-1,17]).

Étude Epi-Phare

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare, constitué par la Cnam et l'ANSM, a récemment réalisé une analyse quasi-exhaustive des données médico-administratives de la population française afin d'identifier les facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès pour Covid-19 et notamment l'influence de 47 maladies chroniques² (5).

Réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS)³, cette étude de cohorte a porté sur 66 050 090 personnes pendant la période de la première vague de l'épidémie (du 15 février au 15 juin 2020) en France métropolitaine, ayant eu au moins un remboursement de soin à partir du 15 février. Durant cette période, ce sont 87 809 (134 pour 100 000) personnes qui ont été hospitalisées pour Covid-19 dont 15 661 (24 pour 100 000) en sont décédées à l'hôpital. Il est noté qu'une grande partie des hospitalisations identifiées à partir de la même base du PMSI ont donc été considérées à la fois dans la présente étude et dans l'étude du DIM de Bordeaux citée précédemment.

Les résultats de l'étude indiquent que les personnes âgées sont de loin les plus fragiles face à la Covid-19. Les risques d'être hospitalisé ou de décéder des suites de ce virus augmentent de façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40-44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60-64 ans (Hazard Ratio ajusté (HRa) = 2,29 [IC_{95%} : 2,20 - 2,39]), triplé chez les 70-74 (HRa = 2,99 [IC_{95%} : 2,88 - 3,12]), multiplié par 6 chez les 80-84 (HRa = 6,01 [IC_{95%} : 5,77 - 6,25]) et par 12 chez les 90 ans et plus (HRa = 12,21 [IC_{95%} : 11,73 - 12,71]).

L'association est encore plus marquée pour le risque de décès avec, par rapport aux 40-44 ans, un risque multiplié par 12 chez les 60-64 (HRa = 12,60 [IC_{95%} : 9,62 - 16,51]), par 30 chez les 70-74 (HRa = 32,77 [IC_{95%} : 25,16 - 42,67]), par 100 chez les 80-84 (HRa = 106,43 [IC_{95%} : 81,87 - 138,36]) et par presque 300 chez les 90 ans et plus (HRa = 280,42 [IC_{95%} : 215,83 - 364,34]).

Le risque absolu d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées de 85 ans et plus est respectivement de 750 et 268 pour 100 000.

L'étude confirme également que les hommes sont plus à risque d'hospitalisation et de décès pour Covid-19 que les femmes, avec un risque multiplié respectivement par 1,4 et 2,1 (HRa = 1,38 [IC_{95%} : 1,36-1,40] et HRa = 2,08 [IC_{95%} : 2,01-2,16]).

² Identification des pathologies chroniques à partir d'algorithmes médicaux basés sur les motifs d'hospitalisation durant les 5 dernières années, les diagnostics d'ALD en 2019 et/ou le remboursement de traitements spécifiques de certaines pathologies en 2019 en l'absence d'éléments sur le diagnostic des maladies chroniques

³ DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes, base de données nationale des remboursements de l'Assurance Maladie) et le PMSI

Les résultats indiquent par ailleurs que la quasi-totalité des affections chroniques est associée à des risques accrus d'hospitalisation et de décès pour Covid-19, à l'exception de la dyslipidémie. Les patients les plus vulnérables face à ce virus sont ceux souffrant d'une des sept pathologies suivantes : trisomie 21 (risque d'hospitalisation HRa = 7,0 [IC_{95%} : 6,1-8,1] et risque de décès HRa = 22,9 [IC_{95%} : 17,1-30,7]) ; retard mental (HRa = 3,8 [IC_{95%} : 3,5-4,2] et HRa = 7,3 [IC_{95%} : 6,1-8,8] respectivement) ; de mucoviscidose (HRa = 3,7 [IC_{95%} : 2,6-5,3] et HRa=6,0 [IC_{95%} : 2,7-13,5] respectivement) ; insuffisance rénale chronique terminale sous dialyse (HRa = 4,2 [IC_{95%} : 3,9-4,4] et HRa = 4,7 [IC_{95%} : 4,2-5,2] respectivement) ; cancer actif du poumon (HRa = 2,6 [IC_{95%} : 2,4-2,8] et HRa = 4,0 [IC_{95%} : 3,5-4,6] respectivement), ainsi que transplantation rénale (HRa = 4,6 [IC_{95%} : 4,2-5,0] et HRa = 7,1 [IC_{95%} : 6,0-8,4] respectivement) ; ou transplantation du poumon (HRa = 3,5 [IC_{95%} : 2,4-5,3] et HRa = 6,2 [IC_{95%} : 2,8-14,0] respectivement).

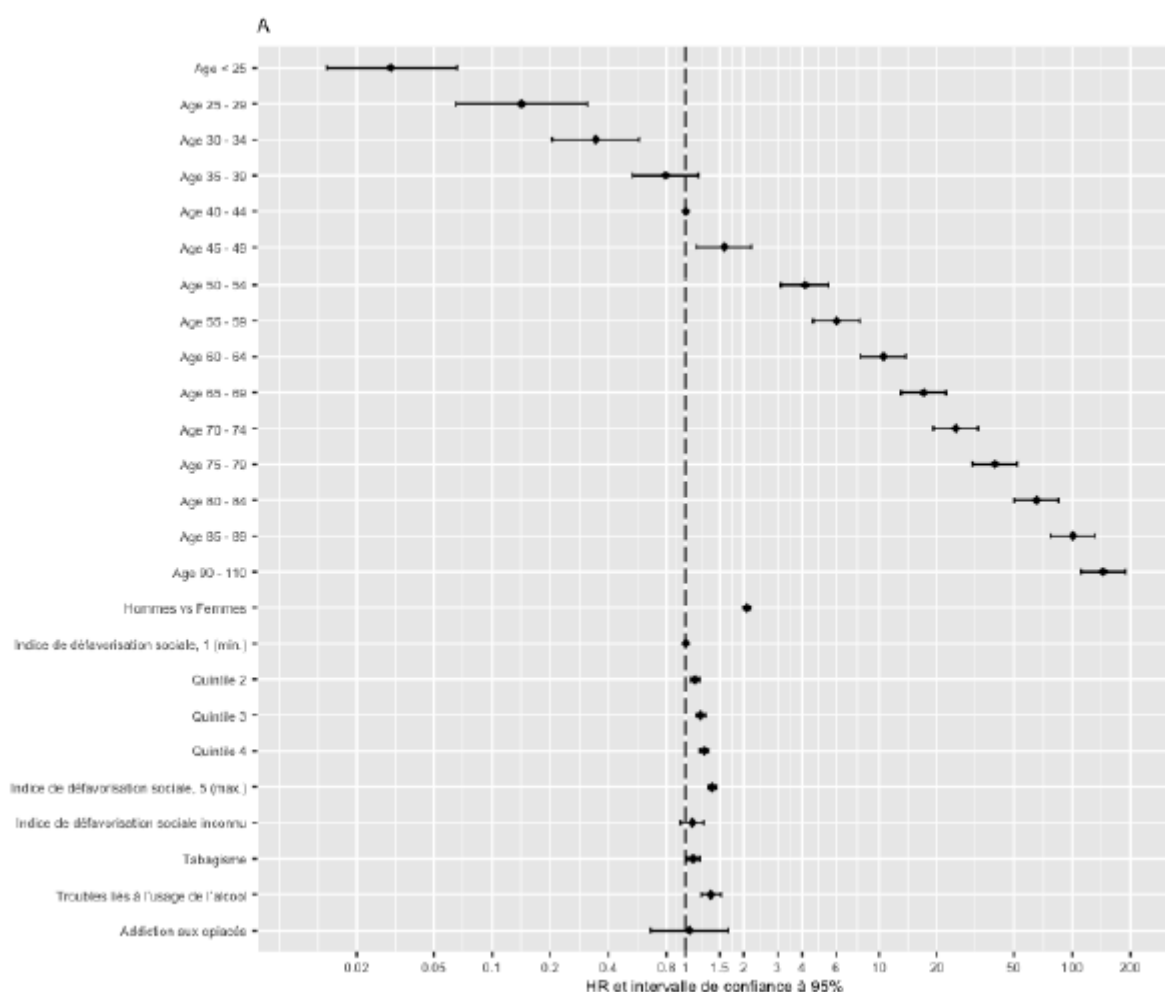


Figure 1 A : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié pour les variables sociodémographiques. Echelle logarithmique (5)

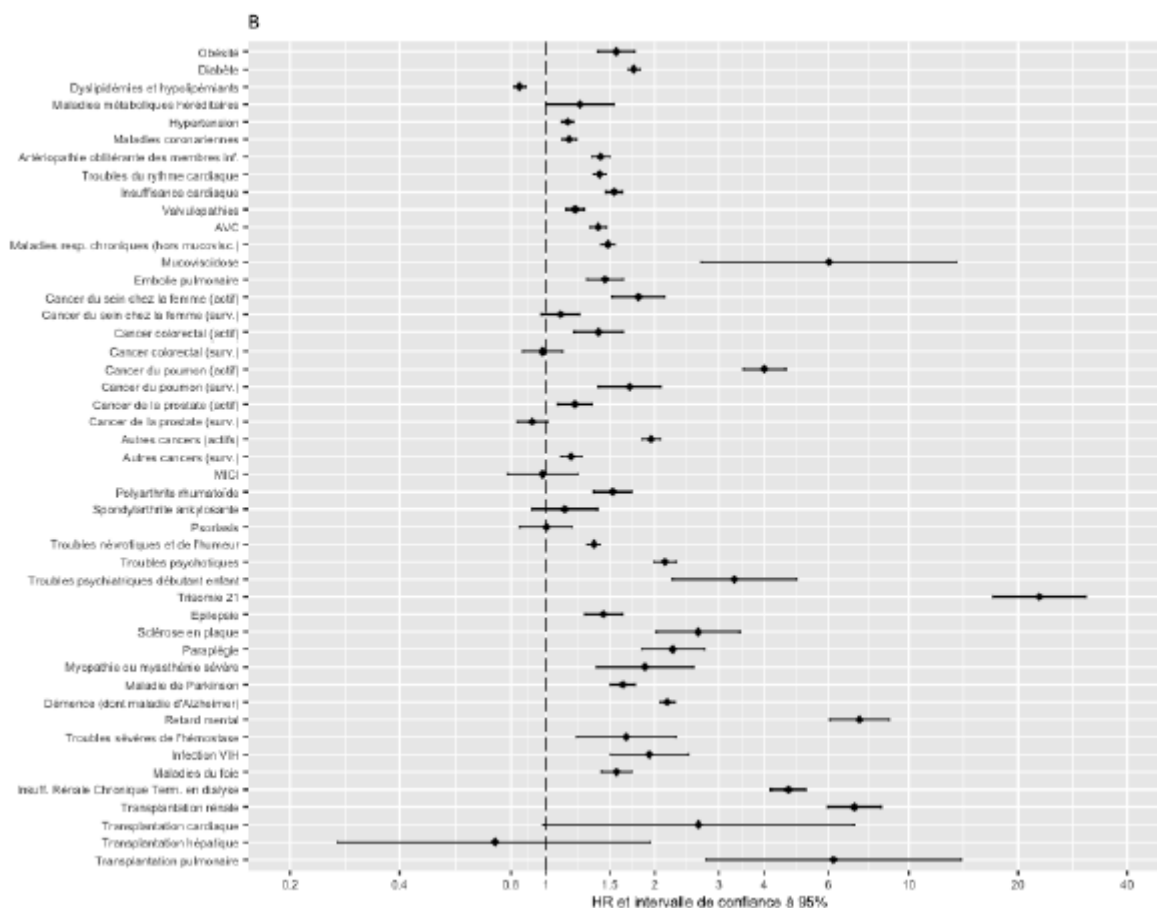


Figure 2 B : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié pour les pathologies chroniques. Echelle logarithmique (5)

A noter que la prise en compte de l'obésité est largement sous-estimée en l'absence de renseignement de l'IMC dans les bases de données administratives (prise en compte uniquement des formes les plus sévères nécessitant une hospitalisation ou le recours à la chirurgie bariatrique).

Les analyses stratifiées retrouvaient des associations plus fortes chez les patients de moins de 80 ans entre les risques de forme sévère de Covid-19 et certaines maladies chroniques telles que le diabète ou le cancer.

Enfin, l'étude montre que le lien entre indice de défavorisation⁴ et risque de formes graves de Covid-19 (hospitalisation avec Covid-19 ou décès) est fort chez les personnes de moins de 80 ans, avec un risque de décès multiplié par deux chez les plus défavorisés par rapport aux plus favorisés.

Ces résultats diffèrent des résultats de l'étude menée sur le PMSI compte tenu des critères de jugement différents retenus et des populations différentes comparées. La première étude

⁴ Indicateur basé à l'échelle de la ville 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 active

étudie le poids des facteurs de risque sur la mortalité intra-hospitalière **parmi les sujets hospitalisés pour Covid-19** tandis que la seconde étude évalue le poids respectif des facteurs de risque d'hospitalisation pour Covid-19 et de décès liés à la covid-19 **parmi la population générale française pour laquelle le statut vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas connu**. Le choix des populations comparées dans chacun des études peut être à l'origine de biais de sélection des individus qui peuvent expliquer les résultats différents observés dans ces deux études conduites sur une période similaire à partir des données du PMSI. En particulier, la comparaison à la population générale infectée ou non par le SARS-CoV-2 (en l'absence de chaînage possible des bases de l'assurance maladie avec le système SI-DEP) pourrait expliquer le fait que la plupart des maladies chroniques soient identifiées comme des facteurs pronostiques indépendant de décès chez les patients hospitalisés pour Covid-19 et que les risques relatifs de décès observés dans l'étude du GIS Epi-Phare soient plus élevés.

Autres études françaises publiées

Lors du précédent avis de la HAS (1), seules deux études françaises étaient publiées. Il s'agissait de l'étude de Kaueffer *et al.* portant sur 1 045 patients hospitalisés au CHU de Strasbourg et de Mulhouse (6) et de Simmonnet *et al.* sur 124 patients hospitalisés en soins intensifs et nécessitant une ventilation au CHU de Lille (7), études qui ont mis en évidence le rôle du genre (sexe masculin), et la prépondérance de l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) chez les patients en soins intensifs ou hospitalisés pour formes sévères de Covid-19.

Depuis, d'autres cohortes françaises ont fait l'objet de publications. Il s'agissait principalement d'études menées dans des populations particulières atteintes d'une pathologie particulière et non en population générale. Elles sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

— Maladies rénales chroniques

L'étude de Couchoud *et al.* menée à partir des données de registres REIN (dialyse à l'hôpital) et RDPLF (dialyse péritonéale (DP) au domicile) a suivi respectivement 41 128 hémodialysés et 3 621 adultes en DP (8, 9).

La mortalité attribuée à la Covid-19 était de 21 % (344/1621). La mortalité était de 13 % pour les patients âgés de moins de 75 ans et de 30 % pour ceux âgés de plus de 75 ans. Ce risque de mortalité augmente significativement avec l'âge à partir de 65 ans en prenant en compte comme référence la tranche d'âge des moins de 44 ans : 45-64 ans ($OR_a = 1,6$ [$IC_{95\%} : 0,6-4,4$]) ; 65-74 ans ($OR_a = 3,7$ [$IC_{95\%} : 1,4-9,6$]) ; 75-84 ans ($OR_a = 5,4$ [$IC_{95\%} : 2,1-14,1$]) ; > 85 ans ($OR_a = 6,2$ [$IC_{95\%} : 2,4-16,5$]) ajusté sur le sexe et les autres comorbidités. La dialyse à domicile était associée à une mortalité plus élevée ($OR_a = 1,8$ [$IC_{95\%} : 0,8-3,8$]) mais non significative comparée à la dialyse réalisée dans un centre hospitalier indépendamment de l'âge et des comorbidités. Il s'agit probablement des patients avec un état global de santé plus fragile.

Deux études se sont plus particulièrement intéressées aux patients transplantés rénaux.

À partir d'un registre national des transplantés rénaux incluant 279 patients (âge moyen 61 ans) atteints de Covid-19 (243 étaient hospitalisés et 36 au domicile) entre mars et avril 2020, Caillard *et al.* (10) ont rapporté un taux de transfert en réanimation de 36 % et un taux de mortalité à J 30 de 23 %. Un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ($OR = 1,65$; [$IC_{95\%} : 1,05-2,6$]) était un facteur

de risque de forme sévère (transfert en réanimation/décès). Les facteurs associés à la mortalité étaient un âge > 60 ans (OR = 3,8 [IC₉₅ % : 1,6-9,3]) et la présence de maladies cardiovasculaires (OR = 2,0 [IC₉₅ % : 1,1-3,9]).

Dans l'étude de Chavarot *et al.* (11), les auteurs ont comparé la survie de patients hospitalisés atteints de Covid-19 transplantés rénaux (N = 100) à celle de patients atteints de Covid-19 non transplantés rénaux (N = 2 017 avant appariement) par un score de propension (1 : 1). Les inclusions se faisaient dans 3 centres hospitaliers parisiens. Les patients étaient appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC, la présence de diabète, de cardiopathie, de maladies pulmonaires chroniques et la fonction rénale. L'étude s'est déroulée entre mars et mai 2020. Parmi les 100 patients transplantés rénaux hospitalisés pour Covid-19, 34 % ont été transférés en réanimation et 29 % ont nécessité une ventilation mécanique. La mortalité était de 26 %. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence en termes de survie à J 30 (63 % vs 71 %) et de survie sans forme grave à J 30 (51 % vs 48 %) en comparant ces patients transplantés à des patients non transplantés à comorbidités comparables. Dans cette étude, le fait d'être transplanté rénal n'augmentait pas le risque de décès ou de forme grave.

Ces deux études soulignent que les patients transplantés rénaux cumulent de nombreuses comorbidités (HTA dans 85 % des cas, diabète dans 40-50 % des cas, entre autres). Le rôle délétère ou non des immunosuppresseurs n'est pas établi.

— Cancers solides

Les facteurs associés à des formes graves (admission en réanimation et/ou ventilation mécanique) et à la mortalité liée à la Covid-19 chez les patients infectés par SARS-CoV-2 et atteints de cancers solides ont été étudiés dans une étude de cohorte rétro-prospective nationale entre mars et juin 2020 (12). Sur les 1 289 patients analysés, 424 (33 %) patients présentaient une forme sévère de Covid-19 et 370 (29 %) patients sont décédés. Après ajustement sur l'âge et la prise des corticostéroïdes avant le diagnostic de Covid-19, les facteurs de risque de mortalité étaient le sexe masculin (OR = 1,73 [IC₉₅ % : 1,18-2,52]), une échelle de statut de performance-ECOG score ≥ 2 (OR = 3,23 [IC₉₅ % : 2,27-4,61]), un indice de comorbidité élevé (OR = 1,08 [IC₉₅ % : 1,01-1,16]) et l'admission en unités de soins intensifs : (OR = 3,62 [IC₉₅ % : 2,14-6,11]). Aucune association n'a été retrouvée entre la prise d'un anticancéreux récent et le risque de décès, à l'exception de la chimiothérapie cytotoxique (OR = 1,53 [IC₉₅ % : 1,00-2,34], p = 0,05).

— Maladie rhumatoïde et inflammatoire

Dans une étude menée par un consortium de sociétés savantes, ont été inclus 694 patients (âge moyen 56 ans) hospitalisés pour Covid-19 entre le 24 février et le 17 avril 2020 (la moitié confirmée par PCR, les autres diagnostiqués sur arguments scannographiques ou cliniques) et suivis pour une maladie rhumatismale ou inflammatoire (vascularite, maladies auto-inflammatoires et connectivite) (13). Au total, ont été décrits 12,5 % (N = 87) d'infections sévères définies comme une admission en soins intensifs ou un décès. Les facteurs indépendamment associés au risque de formes sévères (par rapport aux formes modérées) étaient, à l'issue de l'analyse multivariée : le fait d'avoir une maladie auto-inflammatoire par rapport à une arthrite chronique inflammatoire (OR ajusté = 7,88 [IC₉₅ % : 1,39-37,05]) ; l'âge (par rapport au 18-55 ans, ORa = 2,56 [IC₉₅ % : 1,09-6,12] entre 55-64 ans ; ORa = 6,46 [IC₉₅ % :

2,97-14,06] entre 65 et 74 ans et ORa = 19,82 [IC_{95 %} : 9,69-40,52] après 75 ans), le sexe masculin (ORa d'être une femme = 0,45 [IC_{95 %} : 0,27-0,75], l'obésité morbide (IMC $\geq$ 40 kg/m²) : ORa = 4,10 [IC_{95 %} : 1,28-13,11]), l'insuffisance rénale (ORa = 3,22 [IC_{95 %} : 1,51-6,90]), l'HTA (ORa = 2,30 [IC_{95 %} : 1,34-3,96]) et le diabète (ORa = 2,14 [IC_{95 %} : 1,12-4,12]). L'influence des traitements sur le risque de développer une forme sévère comparé à une forme modérée a également été étudiée : les traitements par rituximab (ORa = 4,3 [IC_{95 %} : 1,8-10,0]), par corticoïdes (ORa = 2,25 [IC_{95 %} : 1,3-3,8]) et mycophenolate (ORa = 7,6 [IC_{95 %} : 1,7-28,0]) apparaissaient associés à un risque plus élevé de formes sévères de Covid-19. La mortalité totale était de 8,3 % et la mortalité intra-hospitalière était de 22,6 % (58/246). Cependant, après appariement avec une cohorte de 175 patients atteints de Covid-19 sans maladies inflammatoires, il n'a pas été mis en évidence de surmortalité (ORa = 1,45 [IC_{95 %} : 0,87-2,42]).

— Obésité

Caussy *et al.* (14), dans une étude rétrospective (N = 340 patients), retrouvent une prévalence de l'obésité plus importante dans la population des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en réanimation par rapport aux patients atteints de COVID non hospitalisés en réanimation, après ajustement sur l'âge et sur les autres comorbidités (OR = 1,96 [IC_{95 %} : 1,13-3,42]) . En réanimation, on retrouvait également une surreprésentation de l'obésité parmi les patients atteints de Covid-19 par rapport aux patients non atteints de Covid-19 après ajustement sur l'âge et le sexe (OR = 1,69 [IC_{95 %} : 1,10-2,56]).

Dans une étude de cohorte prospective menée entre février à avril 2020 et incluant 5 795 patients atteints de Covid-19 hospitalisés, Czernichow *et al.* (15) ont décrit une mortalité à 30 jours de 15 % (891/5 795). La présence d'une obésité doublait le risque de décès après ajustement sur l'âge et les autres comorbidités. Le risque était d'autant plus élevé que l'obésité était importante : pour un IMC de 30-35 kg/m² (OR = 1,89 [IC_{95 %} : 1,45-2,47]), 35-40 kg/m² (OR = 2,79 [IC_{95 %} : 1,95-3,97]) et $>$ 40 kg/m² (OR = 2,55 [IC_{95 %} : 1,62-3,95]).

— Syndrome métabolique / diabète

L'étude observationnelle prospective CORONADO (16-18) a inclus entre 1 300 et 1 965 patients diabétiques (de différents niveaux d'ancienneté) hospitalisés pour Covid-19 dans 68 hôpitaux français entre le 10 mars et le 10 avril 2020.

- Comparés aux sujets diabétiques âgés de moins de 55 ans, le risque de décès à J7 après 75 ans est multiplié par 14.
- Les facteurs de risque associés indépendamment à la mortalité à J7 étaient l'âge (OR = 2,48 [IC_{95 %} : 1,74-3,53]), l'apnée obstructive du sommeil (OR = 2,80 [IC_{95 %} : 1,46-5,38]), les complications microvasculaires (OR = 2,14 [1,16-3,94]) et macrovasculaires (OR = 2,54 [1,44-4,50]) du diabète, l'IMC (OR = 1,28 [IC_{95 %} : 1,10-1,47]). L'équilibre glycémique (HbA1c) n'influait pas le pronostic.

- Sclérose en plaques (SEP)

Le registre Covisep est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, menée dans des centres experts de la sclérose en plaque (19). L'étude a inclus 347 sujets atteints de SEP et de la Covid-19 entre le 1^{er} mars 2020 et le 21 mai 2020. Les auteurs ont utilisé une échelle de sévérité de la Covid-19 (de 1 [pas de limitation dans les activités] à 7 [décès]). À l'issue de l'analyse multivariée, l'âge (OR par décennie = 1,85 [IC_{95%} : 1,39-2,46]), le handicap mesuré par un score EDSS > 6 (OR = 6,3 [IC_{95%} : 2,8-14,4]) et l'obésité (OR = 2,99 [IC_{95%} : 1,03-8,70]) apparaissent comme des facteurs de risque indépendant de Covid-19 sévère définie par un score de sévérité de plus de 3 (c'est-à-dire avec une hospitalisation ou une sévérité plus importante).

Femmes enceintes

Deux études françaises chez les femmes enceintes ayant contracté la Covid-19 ont été identifiées par la recherche documentaire. Toutefois, aucune des deux n'a été retenue : l'une en raison de son caractère purement descriptif et d'un trop petit effectif (54 femmes enceintes) (20) ; l'autre parce qu'il s'agissait d'une analyse des données agrégées (21).

Conclusions sur les facteurs de risque de formes graves de Covid-19 et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

Peu de données françaises étaient jusqu'à présent disponibles. Cette actualisation a permis d'identifier deux études nationales menées sur les bases médico-administratives ainsi que plusieurs études de cohortes rétrospectives menées dans différentes populations atteintes d'une pathologie particulière. Si les résultats de ces études ne peuvent être comparés entre eux en raison des différences sur les populations examinées dans ces études, ces nouvelles données françaises confirment :

- **Le rôle majeur et prépondérant de l'âge** : ainsi, les patients hospitalisés pour Covid-19 en France présentent, comparativement aux 18-49 ans, environ **3 fois plus de risque de décéder** du Covid-19 s'ils sont âgés de 50-64 ans, **7 fois** plus de risque s'ils sont âgés de 65-74 ans, **11 fois** plus de risque s'ils sont âgés de 75-80 ans, et **16 fois** plus de risque s'ils sont âgés de plus de 80 ans.
- **L'influence des comorbidités qui, s'il est marqué et significatif, apparaît moindre** : L'analyse des bases de données médico-administratives a, en particulier, permis d'identifier, de façon concordante entre les deux études disponibles, plusieurs comorbidités associées au risque de décès des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en France dont :
 - les transplantations d'organes ;
 - les cancers ;
 - l'obésité morbide ;
 - la cirrhose hépatique ;
 - les pathologies rénales chroniques ;
 - le diabète.

Ces données françaises viennent utilement compléter les connaissances sur les facteurs de risque de formes graves de covid-19 et en particulier sur le risque de décès.

Elles confirment l'importance de fonder avant tout la stratégie vaccinale en premier lieu sur l'âge pour réduire la mortalité associée à la Covid-19. Les plus de 75 ans représentant actuellement 75 % des patients décédés du Covid-19.

1.2. Données internationales

La revue des facteurs de risque de formes graves effectuée dans le précédent avis de la HAS (1) avait porté sur les données issues :

- des réseaux de surveillance étrangers (COVID-NET aux Etats-Unis (22, 23), Opensafely ou cohorte au Royaume-Uni (24, 25), registre de l'OMS ISARIC international (26, 27), registre danois (28),...)
- ou encore des études rétrospectives de cohorte dans lesquelles l'analyse statistique comprenait une régression multivariée avec ajustement sur différentes variables dont l'âge, le sexe et d'autres facteurs selon les études (29-33).

Cette revue avait mis en évidence :

- le **rôle majeur de l'âge** : dès 50 ans, avec un accroissement quasi-exponentiel du risque par décennie supplémentaire qui apparaît comme le facteur le plus fortement associé au risque d'hospitalisation ou de décès dans toutes les études (cf. figure ci-dessous) (22-24, 26-30, 32, 34, 35) ;
- le **rôle du genre (sexe masculin)** qui apparaît comme un facteur de risque indépendant de formes graves et de décès dans les études (22-24, 26-30, 32, 34) ;

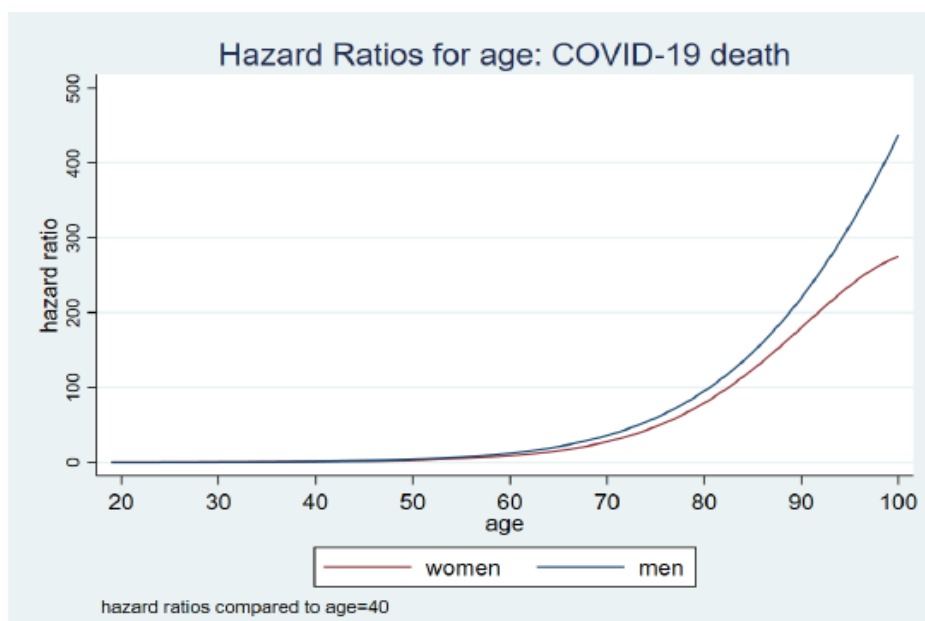


Figure 3 : Hazard ratios ajusté du risque de mortalité par Covid-19 selon l'âge à partir d'une cohorte anglaise de Clift *et al.*, 2020 (25)

- **le rôle important de certaines comorbidités d'une part et de leur association éventuelle (plus de 3 comorbidités) d'autre part** (cf. figure ci-dessous) qui apparaissaient également comme des facteurs indépendamment associés à un surrisque important d'hospitalisation ou de décès mais dans une moindre mesure par rapport à l'âge ; **toutes les comorbidités n'ayant par ailleurs pas le même poids.**

De nombreuses études portant sur les facteurs de risque de formes graves et de décès associés à la covid-19 sont publiées régulièrement. Ainsi, l'actualisation de la revue de la littérature s'est principalement portée sur la recherche de méta-analyses ou de larges études de cohortes documentant l'association entre des comorbidités et le risque d'hospitalisation ou de décès associés à la Covid-19.

L'actualisation de la revue de la littérature a permis d'identifier parmi les études les plus pertinentes :

- Une méta-analyse menée par le comité technique des vaccinations allemand (STIKO) dont les résultats sont présentés au chapitre 1.2.1 ;
- plusieurs méta-analyses en population générale (36-49) ou portant sur des populations présentant des comorbidités spécifiques (50-53), mais dont la plupart retrouve une forte hétérogénéité entre les études ce qui limite leurs conclusions ;
- plusieurs larges études de cohortes menées aux Etats-Unis (33, 54-58), au Royaume-Uni (59-61), au Mexique (31, 62-64), en Italie (65-67), en Espagne (68), en Corée du Sud (69) ou au Brésil (70) dans lesquelles l'analyse statistique comprenait une régression multivariée avec ajustement sur différentes variables dont l'âge, le sexe et d'autres facteurs dont les comorbidités selon les études.

Certaines ont été menées plus spécifiquement chez les personnes âgées (56, 60, 71) y compris en établissements pour personnes âgées (54) ;

Les résultats des études considérées dans le rapport initial et dans cette actualisation sont détaillés dans un tableau en Annexe 2.

Ces études sont essentiellement des études de cohortes rétrospectives ou des études transversales, souvent monocentriques ou menées sur de plus larges effectifs dans des bases de données médico-administratives.

Seules les études avec une analyse multivariée prenant en compte comme covariables *a minima* l'âge et le sexe ont été retenues. D'autres biais ne peuvent toutefois pas être écartés.

En effet, ces études ont l'avantage d'avoir été conduites rapidement, essentiellement lors de la première vague de l'épidémie de Covid-19 mais elles sont limitées par de multiples biais. Ainsi, l'ensemble des études épidémiologiques identifiées ont été menées dans des contextes épidémiques très différents et évolutifs, essentiellement durant la première vague de l'épidémie où la mise en place de mesures de contrôles épidémiques étaient variables ainsi que des mesures de dépistage et de prise en charge des personnes infectées (critères de dépistage, d'hospitalisations ou d'admissions en soins intensifs) qui ont varié d'un pays à l'autre ou selon les périodes considérées. Leur méthodologie est également très hétérogène ; certaines d'entre

elles portent sur des populations différentes (population générale ou population avec un diagnostic confirmé d'infection par le SARS-CoV-2). Dans ces études, les antécédents de comorbidités ne sont pas recueillis de façon homogène et souvent une définition claire de celles-ci n'est pas présente. L'ancienneté de la pathologie, son degré de sévérité, son niveau de contrôle ainsi que les traitements associés ne sont que très rarement rapportés. Ainsi, les résultats de ces études sont limités par de multiples biais possibles incluant des biais de sélection, des biais de mémoire, des biais d'indication. Des effets de sur-ajustements sont également à craindre pour les études ajustant sur de nombreuses comorbidités. Ces limites rendent l'interprétation et la hiérarchisation des facteurs difficiles et les conclusions qui peuvent être tirées de cette revue devront être régulièrement actualisées en fonction des études les plus récentes et selon les périodes épidémiques considérées.

Cette revue de la littérature n'est pas adaptée pour identifier des pathologies rares ou des situations cliniques à risque très particulier.

Par ailleurs, peu de nouvelles études évaluent le cumul des comorbidités, mais toutes celles identifiées viennent confirmer le rôle déjà observé dans les études précédentes (22, 28), **des polypathologies responsables d'une augmentation significative et graduelle du risque de décès et d'hospitalisation en fonction du nombre de comorbidités présentées, tout particulièrement chez les sujets âgés** (59, 64, 66).

Enfin, **peu d'études prennent en compte l'éventuelle interaction entre l'âge et l'existence de comorbidités**, à l'exception de quelques-unes, avec une analyse stratifiée par classe d'âge, détaillées au chapitre 1.2.2.4.

1.2.1. Focus sur la méta-analyse du STIKO

Le *Robert Koch Institute* (RKI) a effectué une méta-analyse des facteurs de risque de formes graves (hospitalisations et décès) de la Covid-19 à partir des études identifiées à travers l'analyse de 96 revues systématiques publiées du 1^{er} janvier 2020 au 25 septembre 2020, en langue anglaise ou allemande (qu'une méta-analyse ait été effectuée ou non dans les revues) dont 44 ont été exclues des analyses ultérieures car elles ne concernaient que des études primaires de pays asiatiques (72). À partir des 52 revues systématiques retenues, une méta-analyse a été effectuée selon un modèle à effets aléatoires à partir des études primaires menées en Europe ou en Amérique du Nord (N = 196) et qui ont pris en compte un ajustement selon l'âge des participants de l'étude (N = 70) et pour lesquels les résultats sur le critère d'hospitalisation ou de mortalité étaient disponibles (N = 32 retenues au final). La quantification du degré d'hétérogénéité entre les estimations des études a été évaluée à l'aide des statistiques I^2 .

Une mise à jour de la revue de la littérature jusqu'au 11/12/2020 a été publiée le 8 janvier 2021 (73). Ainsi, 120 revues systématiques, à partir desquelles, après exclusion des doublons, 1 134 études individuelles ont été examinées pour estimer l'impact des comorbidités et antécédents de maladies sur le risque d'hospitalisation et de mortalité hospitalière. Sur les 356 études retenues, 102 études européennes et nord-américaines ont été incluses dans la

méta-analyse après examen des articles complets, faisant état des critères de jugement considérés et ajustés en fonction de l'âge. Sur la base des critères ci-dessus, 45 études ont été retenues dans la mise à jour.

Le Tableau 2 présente les résultats pour le critère d'évaluation de l'hospitalisation et de la mortalité ajustés en fonction de l'âge.

A l'issue de la revue initiale, pour la plupart des comorbidités, l'augmentation du risque d'hospitalisation était modérée, (risque (R) < 2). Par conséquent, il est considéré que pour les jeunes (< 60 ans), la probabilité d'être hospitalisé en raison de la maladie COVID-19, même en présence d'une maladie sous-jacente, est faible et nettement inférieure à celle chez les personnes âgées (72).

Un risque plus élevé d'hospitalisation (R > 2) n'a été retrouvé spécifiquement que pour les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, les maladies psychiatriques et les personnes ayant subi une transplantation d'organes et un risque juste en dessous de 2 pour l'obésité, les maladies rénales chroniques et le diabète.

A l'issue de la mise à jour les conditions préexistantes suivantes ont également été considérées : cirrhose du foie, hémopathie maligne active, tumeur solide non en rémission, maladie pulmonaire interstitielle, autres maladies neurologiques chroniques (comme les maladies cérébrovasculaires, l'apoplexie ou la démence) et maladies inflammatoires de l'intestin (73).

A l'issue de la revue initiale, les estimations du risque de décéder de la Covid-19 étaient pour la plupart nettement plus faibles, voire inférieures à 1,5 à l'exception des transplantations d'organes (RR = 4,2), et de la démence (RR = 2,24). Par conséquent, il est considéré que pour les personnes plus jeunes (< 60 ans), la probabilité de décéder de la Covid-19 est nettement plus faible que pour les personnes plus âgées, qu'elles aient ou non une comorbidité (72).

A l'issue de la mise à jour, des estimations de l'effet supérieures à 2 ont été retrouvées pour la cirrhose du foie, la transplantation d'organes, les troubles psychiatriques (dépression majeure, schizophrénie et trouble bipolaire), la démence, la maladie pulmonaire interstitielle et les cancers non en rémission sans traitement (73).

Les limites de cette analyse résultent notamment dans les définitions partiellement différentes des comorbidités d'une étude primaire à l'autre, mais aussi en l'absence d'information sur le stade de sévérité de la maladie et la prise en charge thérapeutique. L'interaction entre l'âge et les comorbidités n'était pas étudiée dans les études.

Tableau 2 : Estimateurs d'effet pour les risques associés à l'âge et/ou à la présence de comorbidités pour l'hospitalisation (à gauche) et la mortalité associée à la COVID-19 (à droite ; triés par taille de l'estimateur d'effet pour la mortalité) d'après le Robert Koch Institut, 2021 (73)

Risques (âge et conditions pré-existantes)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque d'hospitalisation Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque de Mortalité Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)
Âge ≥ 80 ans (réf. 50-59 ans)	-	OR = 4,5 [3,6-5,6]	-	-	pOR = 16,9 [5,16-55,6]	-
Syndrome de Down	-	HR = 4,94 [3,6-6,7]	-	-	HR = 10,4 [7,08-15,2]	-
70 à 79 ans (réf. 50-59 ans)	-	OR = 4,8 [3,9-5,9]	-	-	pOR = 7,4 [2,97-18,4]	-
Cirrhose du foie	-	-	-	3 études N = 1 219	pOR = 4,31 [1,78-10,4]	0
Transplantation d'organe	1 étude N = 9 519	OR = 2,7 [1,3-5,4]	NA	1 étude N = 2 090	OR = 4,2 [1,6-11,4]	NA
Maladie psychiatrique*	1 étude N = 11 122	OR = 2,1 [1,2-3,7]		1 étude N = 2 254	OR = 2,9 [1,3-6,6]	NA
60-69 ans (réf. 50-59 ans)		OR = 1,6 [1,4-2,0]	-	-	pOR = 2,8 [1,63-4,9]	-
Tumeur solide non en rémission	-	-	-	2 études N = 2 114	pOR = 2,77 [0,95 - 8,06]	37,9
Maladie pulmonaire interstitielle	-	-	-	1 étude N = 5 776	pOR = 2,17 [1,76-2,68]	-
Démence	3 études N = 13 544	pOR = 1,31 [0,32-5,37]	93,2	5 études N = 5 438	pOR = 2,07 [1,57-2,72]	32,2
Diabète (HbA1c ≥ 5,8 mmol/l ou ≥ 7,5 %)	-	-	-	-	HR=1,95 [1,83 - 2,08]	-
BPCO et autres maladies pulmonaires chroniques graves	5 études N = 6 351	pOR = 1,76 [1,29-2,40]	7,9	6 études N = 5 123	pOR = 1,89 [1,18-3,05]	63,3
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	5 études N = 16 251	pOR = 1,94 [1,7-2,2]	0	8 études N = 9 379	pOR = 1,8 [1,4-2,4]	65,7 6
Maladie chronique du foie	1 étude N = 500	RR = 1,3 [1,1-1,6]	-	4 études N = 3 392	pOR = 1,74 [1,09-2,76]	0
Maladies hémato-logiques malignes actives	-		-	1 étude N = 1 183	HR = 1,74 [1,28-2,37]	-

Risques (âge et conditions pré-existantes)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque d'hospitalisation Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque de Mortalité Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)
Maladie rénale chronique	7 études N = 20 863	pOR = 1,95 [1,3-2,9]	82,9	15 études N = 15 411	pOR = 1,6 [1,3-1,8]	22,4
Infection HIV	-	-	-	3 études N = 4 873	pHR = 1,49 [1,09-2,02]	0
Maladies cérébrovasculaires/apoplexie	2 études N = 9 841	pOR = 1,3 [1,0-1,6]	0	5 études N = 4 102	pOR = 1,44 [0,9-2,3]	56
Insuffisance cardiaque	5 études N = 19 995	pOR = 2,13 [1,24-3,67]	80,5	11 études N = 14 234	pOR = 1,41 [1,19-1,68]	34,8
Maladies coronariennes	3 études N = 18 501	pOR = 1,29 [1,11-1,51]	18,8	10 études N = 15 139	pOR = 1,40 [1,14-1,73]	72,2
Arythmie/fibrillation auriculaire	3 études N = 13 544	pOR = 1,41 [1,17-1,70]	0	5 études N = 9 341	pOR = 1,37 [1,17-1,61]	0
Diabète (HbA1c < 5,8 mmol/l ou < 7,5 %)	10 études N = 22 725	pOR = 1,95 [1,72-2,20]	27,5	17 études N = 15 685	HR = 1,31 [1,24-1,37]	0
Cancers en rémission	6 études N = 16 051	pOR = 1,18 [1,00-1,38]	14,0	6 études N = 10 692	pHR = 1,23 [1,15-1,31]	0
Maladies rhumatologiques	2 études N = 9 675	pOR = 1,37 [1,08-1,73]	0	2 études N = 2 090	OR = 1,2 [0,78-1,85]	0
Maladies auto-immunes	1 étude N = 9 437	HR = 1,08 [1,00-1,17]	NA	2 études N = 8 567	pHR = 1,19 [1,07-1,33]	NA
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	1 étude N = 464	RR = 1,11 [0,80-1,51]	NA	1 étude N = 841	HR = 1,18 [0,34-4,04]	NA
Autres maladies neurologiques chroniques	-		-	-	pHR = 1,18 [1,08-1,28]	
Hypertension artérielle	7 études N = 20 902	pOR = 1,51 [1,27-1,81]	62,5	16 études N = 16 071	pOR = 1,09 [0,94-1,26]	39,3
Asthme	4 études N = 5 766	pOR = 1,32 [0,89-1,97]	57,1	4 études N = 9 396	pOR = 0,84 [0,67 - 1,05]	0
Maladie chronique du foie	1 étude N = 500	RR = 1,3 [1,1-1,6]	NA	1 étude N = 15 194	HR = 1,5 [1,21-1,9]	NA

Risques (âge et conditions pré-existantes)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque d'hospitalisation Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)	Nombre d'études Nombre de sujets	Risque de Mortalité Valeur estimée [IC _{95%}]	I ² (%)
Immunodépression	1 étude N = 1 542	RR = 1,14 [0,8-1,8]	NA	-	RR = 1,39 [1,13-1,7]	
Diabète	6 études N = 17 303	pOR = 2,09 [1,8-2,4]	12,32	9 études N = 8 388	pOR = 1,38 [1,22-1,60]	0

NA : non applicable ; OR : odds ratio ; pOR : pooled odds ratio ; RR : risque relatif ; HR : hazard ratio ; N : nombre ; I² : test de Higgins d'hétérogénéité

1.2.2. Comorbidités à risque avéré de formes graves de covid-19

L'actualisation de l'analyse de la littérature permet de confirmer les comorbidités précédemment identifiées comme à risque avéré et important d'hospitalisations ou de décès par la HAS mais également d'apporter plus de précisions sur certaines.

1.2.2.1. Comorbidités préalablement identifiées comme à risque avéré et important d'hospitalisations ou de décès

Obésité

Le rôle de l'obésité (IMC > 30 kg/m²), déjà confirmé dans de nombreuses cohortes (24, 28, 30, 32, 74-76), est retrouvé dans plusieurs méta-analyses et larges études de cohorte (7, 22, 26, 31, 41, 46, 62-64, 77-86) avec **un risque relatif de décès dans la majorité des études proche de 2 en cas d'IMC > 30 kg/m², ce risque augmentant avec le niveau d'IMC (IMC > 40 kg/m²)**. L'association entre l'obésité et les formes graves de Covid-19 apparaît plus élevée chez les sujets les plus jeunes (cf. chapitre 1.2.2.4)

La méta-analyse de Huang *et al.* (77), portant sur 24 études, retrouve un sur-risque d'hospitalisation (OR = 2,36 [IC_{95%} 1,37-4,07]) et de mortalité (OR = 1,49 [IC_{95%} 1,20-1,85]) chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²).

Différentes études (7, 26, 31, 79-82, 84) rapportent un sur-risque de décès (RRa variant, pour leur valeur centrale, de 2,68 à 4,18 en cas d'IMC > 40 kg/m² et RRa de 1,25 à 1,33 en cas d'IMC > 30 ou < 40 kg/m²).

Dans l'étude de Kim *et al.*, un poids insuffisant (IMC < 18,5 kg/m²) augmente le risque de décès (HRa = 2,28 [IC_{95%} : 1,23-4,25] p = 0,009) (83).

Le risque de mortalité semble augmenter de façon linéaire avec l'augmentation de l'IMC. C'est ce que retrouvent les auteurs de la méta-analyse de Du *et al.* (85) qui constatent une association linéaire entre l'IMC et la mortalité par Covid-19. Le risque de mortalité augmentait continûment de 6 % (OR = 1,06 [IC_{95%} : 1,02-1,10] p = 0,002) pour chaque kg/m² supplémentaire.

Diabète

Le diabète a également un impact important (**RR > 2 dans la majorité des études**) sur les **hospitalisations** (5, 23, 25, 28, 32, 35, 60, 62-64, 75) **mais qui apparaît moindre sur les décès** (22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 38, 40, 54, 56, 71, 84, 87-94) **à l'exception de certaines études** (25, 29, 60, 91, 95) et qui pourrait être majoré chez les sujets les plus jeunes (31, 61, 67).

Plusieurs méta-analyses viennent conforter ces conclusions (45, 46, 48, 90-94).

Par ailleurs, si dans la majorité des études, le diabète - sans précision - est rapporté, quelques études explorent le rôle du diabète de type 1 et de type 2 (25, 96) qui sont tous deux identifiés comme des facteurs de risque de décès de la Covid-19. Une autre étude distingue le diabète selon la présence ou non de complications (69). Dans cette étude coréenne (69), le diabète non insulino-dépendant compliqué semble être un facteur de risque plus important (OR = 1,371, [IC_{95%} : 1,080-1,740]) de développer une forme grave de Covid-19 (définie par une prise en charge nécessitant de l'oxygénothérapie, un ventilateur mécanique, de l'oxygénation par membrane extracorporelle et la réanimation cardio-pulmonaire) que le diabète non insulino-dépendant non compliqué (OR = 1,070, [IC_{95%} : 0,872-1,312]) par rapport aux patients non diabétiques, même si les intervalles de confiance se chevauchent. Les résultats sur le diabète insulino-dépendant étaient non significatifs, probablement en raison du faible nombre de patients concernés.

Transplantés d'organe

Un **risque élevé (RR > 3) de formes graves chez les sujets transplantés d'organe est retrouvé dans toutes les études**, même si le nombre de patients concernés dans chaque étude est limité (5, 24, 25, 28, 29).

Si dans la majorité des études menées (5, 24, 25, 28, 29), le nombre de patients transplantés était limité, certaines études menées chez les patients transplantés ont porté sur des effectifs plus importants. Dans la méta-analyse de Raja *et al.* (97), portant sur 2 772 patients transplantés d'organe solide et atteints de Covid-19, 81 % ont dû être hospitalisés, et 29 % de ces derniers ont été pris en charge en soins intensifs ; la mortalité toutes causes chez les patients transplantés était de 18,6 % ([IC_{95%} : 14,8-22,3] I² = 72,4%). Elle était de 22 % chez les transplantés rénaux, 11,8 % chez les transplantés hépatiques, et 16,6 % chez les transplantés cardiaques. Une mortalité similaire (16 %) a été retrouvée dans l'étude nord-américaine de Kates *et al.* portant sur 482 transplantés atteints de Covid-19 (98). Une méta-analyse, publiée actuellement uniquement sous forme d'abstract, intégrant 11 études rapportant 230 patients (âge moyen 57 ans) ayant reçu une greffe hépatique et atteints de Covid-19, semble indiquer une mortalité 4 fois plus élevée chez ceux dont la transplantation avait été réalisée il y a plus de 2 ans par rapport à ceux dont la transplantation datait de moins de 2 ans (OR = 3,89 [IC_{95%} : 1,08-13,89]) (99).

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique a un impact **important (RR > 2) sur les hospitalisations** dans de nombreuses études (23, 32, 56-58, 62-65, 67) et **qui apparaît moindre sur les décès à l'exception de l'insuffisance rénale chronique terminale** (22, 24-26, 28, 30, 34, 52, 69, 87, 88).

Plusieurs études en population particulière permettent de discuter du poids respectif de la dialyse et de la transplantation rénale dans la survenue de décès chez les patients atteints de Covid-19.

En particulier, dans l'étude de Hilbrands *et al.* (51), menée sur la base de données ERACODA (*European Renal Association COVID-19 Database*), la mortalité hospitalière était similaire chez les patients transplantés et dialysés (HR = 0,81 [IC_{95%} : 0,59-1,10] p = 0,18) après ajustement sur le sexe, l'âge et la fragilité. Bien que portant sur des effectifs très limités, la mortalité ne paraît pas augmentée chez les patients ayant subi une transplantation rénale dans l'année (n = 23) par rapport à ceux transplantés dans les cinq dernières années (n = 96). Cependant, le risque de mortalité chez les patients dialysés et en liste d'attente (n = 85) ou en phase de bilan pour être inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation rénale (n = 63), était significativement inférieur à celui des patients transplantés la dernière année que ce soit dans la population totale de l'étude (HR ajusté (HRa) = 0,20 IC_{95%} : 0,07-0,56 ; p = 0,002) ou dans la population hospitalisée (HRa = 0,20 IC_{95%} : 0,06-0,61 ; p = 0,004) après ajustement pour l'âge, le sexe et la fragilité.

Dans l'étude de Jager *et al.* (53), menée sur le registre ERA-EDTA portant sur 4 298 patients, la mortalité liée à la COVID-19 à J28 était augmentée chez les patients ayant subi une transplantation rénale par rapport aux patients dialysés (HRa = 1,28 [IC_{95%} : 1,02-1,60]) après ajustement sur l'âge, le sexe et les traitements. Ce risque est plus prononcé à partir de 75 ans (HRa = 5,10 IC_{95%} : 3,55-7,34).

Sujets porteurs de trisomie 21

Le risque élevé de formes graves chez les sujets porteurs de trisomie 21 est désormais rapporté dans plusieurs études avec un ajustement sur l'âge, le sexe voire sur d'autres comorbidités. Le risque associé, s'il demeure élevé, apparaît moindre que dans la seule étude identifiée auparavant (5, 25, 70, 100, 101).

En effet, alors que le risque de décès apparaît élevé dans les études menées sur bases de données - il était multiplié par 10 (RR = 10,39 [IC_{95%} : 7,08-15,23]) chez les individus porteurs de trisomie 21 dans la première étude identifiée (décès intra et extra hospitalier) (25) et par 23 dans l'étude Epi-Phare (5) - le risque de décès intra-hospitalier à partir d'études *ad hoc* était de 2,5 (RR = 2,5 [IC_{95%} : 1,5-3,7]) dans l'étude internationale de Hüls *et al.* (101), comparé à des témoins non porteurs de trisomie appariés sur l'âge, le sexe et l'ethnie, et après ajustement sur l'âge et les autres comorbidités. Dans l'étude de Santos *et al.* (70), portant sur des effectifs plus limités (N=73), le risque de décès est de 1,5 (RR = 1,5 [IC_{95%} : 1,20-1,90]) en analyse bivariable, mais les résultats n'étaient plus significatifs après ajustement sur les facteurs socio-démographiques et les autres comorbidités. Le risque d'hospitalisation était également augmenté et multiplié par 5 (RR = 4,94 [IC_{95%} : 3,63-6,73]) chez les patients porteurs de trisomie 21 dans l'étude de Clift *et al.* (25).

L'étude de Hüls *et al.* (101), a estimé le risque de décès en cas d'hospitalisation pour les sujets porteurs de trisomie 21 à respectivement 4 %, 14 %, 38 %, 53 % et 66 % dans les tranches d'âge : < 29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et 60-69 ans, indiquant une nette augmentation du risque de mortalité intra-hospitalière à partir de l'âge de 40-49 ans. À noter que risque de décès en cas d'hospitalisation pour les personnes atteintes de trisomie 21 à partir de l'âge de 40 ans paraît comparable à celui estimé pour la tranche d'âge des 80 ans et plus en France (102).

Une étude cas-témoins (103), menée sur un petit échantillon, décrit une survenue 2 à 3 fois plus fréquente de complications pendant l'hospitalisation (choc septique, détresse respiratoire, ventilation mécanique et admission en réanimation) et d'une létalité plus élevée (25,0 % vs 6,7 %). Enfin, l'étude de Clift *et al.* (100), fait également état d'un risque relatif de décès chez les sujets porteurs de trisomie 21 (RR = 10,39 [IC_{95%} : 7,08-15,23]), nettement supérieur à celui associé à d'autres handicaps d'apprentissage pour lesquels ce risque était plus faible (RR = 1,27 [IC_{95%} : 1,16-1,40]).

Grossesse

Une étude nord-américaine (104) a confirmé le rôle de la grossesse dans la survenue de formes graves, déjà mis en évidence par deux études précédentes (44, 105), et a également retrouvé un sur-risque de décès (RR = 1,7). Plusieurs études ont observé chez les femmes enceintes ou venant d'accoucher un sur-risque de formes graves de Covid-19 et de décès associé à l'âge > 35 ans (OR = 1,4), (104, 106) et à la présence de comorbidités, dont l'obésité (OR = 1,8-2,3) (106-108), le diabète (OR=1,7-1,8) (106, 108) et les maladies cardiovasculaires (OR=1,7) (108). Le surrisque lié à la période du post-partum ne peut être pris en considération car le lien avec l'accouchement par césarienne ne peut être exclu (106, 108). Aucune étude ne prend en compte dans une analyse multivariée, l'association entre trimestre de grossesse et risque de formes graves de Covid-19.

Une étude portant sur les données issues du système national de surveillance des cas de Covid-19 (104) et analysant 23 434 femmes enceintes âgées de 14-44 ans, positives à la Covid-19 et symptomatiques, a confirmé le rôle de la grossesse comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisations en soins intensifs (RR ajusté (RRa) = 3,0 [IC_{95%} : 2,6-3,4]) et de ventilation mécanique assistée (RRa = 2,9 [IC_{95%} : 2,2-3,8]), déjà mis en évidence par deux études précédentes (44, 105). Cette étude retrouvait également un sur-risque de décès, non observé auparavant (RRa = 1,7 [IC_{95%} : 1,2-2,4]) (104). Même si les risques absolus associés à ces événements étaient très bas dans cette tranche de la population, les sur-risques associés étaient en effet significatifs. Toutefois, cette étude présentait quelques limites méthodologiques (104). En particulier, l'information concernant la présence de comorbidités était disponible seulement pour 33,3 % des femmes enceintes et pour 41,5 % des femmes non-enceintes. De plus, les analyses multivariées étaient ajustées sur l'âge, l'ethnie et les autres comorbidités, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et les pneumopathies chroniques, mais pas sur l'IMC. L'analyse descriptive précisait uniquement le nombre et le pourcentage des femmes avec une obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²), sans détailler la situation pour le reste de la population incluse. L'obésité morbide concernait, respectivement, 2,2 % et 1,1 % des femmes enceintes et non-enceintes de l'étude. Dans l'analyse en sous-groupes, cette étude indiquait que le risque de ventilation assistée et de décès était plus élevé chez les

femmes enceintes les plus âgées (35-44 ans) (pour ventilation assistée : RR (35-44 ans) = 3,6 [IC_{95%} : 2,4-5,4] et RR [25-34 ans) = 2,5 [IC_{95%} : 1,6-3,7] ; pour le décès, RR (35-44 ans) = 2,0 [IC_{95%} : 1,2-3,2] et RR (25-34 ans) = 1,2 [IC_{95%} : 0,7-2,1]). Les femmes dans cette tranche d'âge représentaient respectivement 17,2 % et 31,4 % des femmes enceintes et non-enceintes incluses dans l'étude (104).

Plusieurs études qui ont restreint l'analyse aux seules femmes enceintes ou venant d'accoucher ont observé une association entre l'âge > 35 ans (OR = 1,39 [IC_{95%} : 1,09-1,78] (106), l'obésité (valeurs centrales d'OR variant de 1,8 à 2,3) (106-108), la période du post-partum (valeurs centrales d'OR : 2,4-2,5) (106, 108), le diabète survenu avant la grossesse (valeurs centrales d'OR : 1,7-1,8) (106, 108), les maladies cardiovasculaires (OR = 1,74 [IC_{95%} : 1,02-2,95] (108) et un sur-risque de formes sévères de Covid-19 et de décès. Le sur-risque observé dans la période du post-partum doit être interprété avec prudence : en effet, les deux études ayant mis en évidence cette association ont été conduites au Brésil, où le recours à l'accouchement par césarienne est très fréquent. Ce dernier augmente le risque de décès, indépendamment de la présence d'une infection par Covid-19 et ces deux conditions sont des facteurs de risque de complications thrombo-emboliques (106, 108). Aucune étude ne prend en compte dans une analyse multivariée l'association entre trimestre de grossesse et risque de formes graves de la Covid-19.

Une étude de cohorte internationale (109), a étudié le risque de complications obstétricales et néonatales (critère composite comprenant fausse-couche, mortinatalité, mortalité néonatale et périnatale) en cas de Covid-19 contractée pendant la grossesse. Le poids à la naissance et la ventilation assistée chez la mère étaient associés à un sur-risque de ces complications, alors que l'augmentation de l'âge gestationnel était associée à une réduction du risque avec un OR=0,85 par semaine de gestation supplémentaire (mais les variables d'ajustement n'étaient pas précisées). L'infection par Sars-CoV-2 pourrait également être un facteur de risque de prématurité, comme les résultats de deux études semblent le suggérer (OR = 3,01 dans l'une des deux, mais les résultats présentés ne font pas l'objet d'une analyse multivariée, et cet aspect reste à confirmer avec des études ultérieures) (44, 110).

1.2.2.2. Autres comorbidités préalablement identifiés comme facteur de risque faible ou modéré d'hospitalisations ou de décès

Le rôle d'autres comorbidités dont le sur-risque était considéré comme confirmé, mais dont l'association apparaissait **plus faible ou modéré (RR < 1,7)**, et variait selon le risque d'hospitalisations ou de décès considéré, a été réexaminé dans cette actualisation. C'est le cas :

- des cancers oncologiques et hématologiques ;
- de l'hypertension artérielle ;
- de l'insuffisance cardiaque ;
- de la bronchopneumopathie chronique obstructive et de l'insuffisance respiratoire.

Cancers oncologiques et hématologiques

Le cancer est un facteur de risque de décès de Covid-19, indépendamment de l'âge et du genre et dont l'influence globale apparaît variable dans les études ($RR \approx 2$), probablement selon le type de cancers, et l'état d'immunodépression. Cette association semble en effet d'autant plus marquée qu'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie (25, 34, 111, 112). Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent encore plus à risque (26, 28, 32, 34).

Différentes études suggéraient que le cancer était un facteur de risque de forme grave de Covid-19, mais l'association apparaissait faible ($RR < 1,7$) ou modéré et variable selon le risque d'hospitalisations ou de décès considéré (26, 28, 32, 34).

Quatre méta-analyses (45-47, 49) retrouvaient un sur-risque de mortalité parmi les patients atteints d'un cancer (RR variant, pour leurs estimations ponctuelles, de 1,35 à 1,90). Toutefois, deux autres méta-analyses (113, 114) rapportent parmi les patients adultes présentant la Covid-19 et porteurs d'un cancer actif ou non actif, un risque plus important de décès ($OR = 4,11$ [$IC_{95\%} : 2,28-7,41$] $p < 0,00001$; $I^2 < 50\%$ et $2,97$ [$IC_{95\%} : 1,48-5,96$] $p = 0,002$; $I^2 = 0\%$) par rapport aux patients non cancéreux⁵. De même, plusieurs études portant sur de grandes cohortes (115-118) retrouvaient un risque supérieur de décès (RR variant, pour leurs estimations ponctuelles, de 2,2 à 2,74).

Cette association semble d'autant plus marquée qu'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou traité par chimiothérapie (25, 34). Ainsi, deux méta-analyses (111, 112) identifient le fait d'avoir eu une chimiothérapie dans les 30 jours précédant le diagnostic de Covid-19 comme associé à un sur-risque de décès ($ORa = 1,85$ [$IC_{95\%} : 1,26-2,71$] $I^2 = 0\%$ et $ORa = 1,42$ [$IC_{95\%} : 1,01-2,01$] $I^2 = 50\%$). En revanche, aucune association significative avec le risque de décès n'a été identifiée pour la thérapie ciblée active, l'immunothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie récente.

Ce sur-risque de décès semble plus marqué pour les cancers hématologiques (26, 28, 32, 34) par rapport aux autres cancers ($RR > 2$). Par ailleurs, les patients atteints d'hémopathies malignes qui avaient récemment subi une chimiothérapie avaient un risque plus élevé de décès par rapport aux autres patients de la cohorte atteints de cancer et infectés par la Covid-19 ($ORa = 2,09$ [$IC_{95\%} : 1,09-4,08$] (119).

Hypertension artérielle

La majorité des études identifie l'hypertension artérielle comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisations ou de décès, mais dont l'influence sur la mortalité associée à la Covid-19 reste faible ($RR < 1,7$) au regard d'autres facteurs (28, 34, 54, 56, 60, 62, 65, 69, 71, 88, 89, 120), et dont le poids varierait probablement selon les complications et les comorbidités associées (25), sans toutefois que les études ne permettent de le confirmer.

Plusieurs études avaient identifié l'hypertension artérielle comme à risque faible à modéré d'hospitalisations ou de décès ($RR < 1,7$) et dont le poids variait probablement selon les complications associées (23, 25, 28, 32, 35).

⁵ Pour ces deux méta-analyses, l'analyse du risque de décès de de sévérité ne montre pas d'hétérogénéité des études.

Quatre méta-analyses (36, 45, 46, 48) ont rapporté que l'HTA est associée à un sur-risque de mortalité avec des RR ou OR variant, pour leurs estimations ponctuelles, entre 1 et 3,45, mais certaines de ces méta-analyses sont entachées d'une forte hétérogénéité. Dans aucune de ces méta-analyses, la définition de l'hypertension artérielle ou des complications associées n'étaient précisées.

Les résultats de la majorité des nouvelles études observationnelles identifiées (28, 34, 54, 56, 60, 62, 65, 69, 71, 88, 89, 120), confirment le sur-risque significatif mais faible de décès associé à l'hypertension artérielle ($RR < 1,7$), à l'exception de deux études de cohorte (121, 122) (portant sur 996 et 12 226 sujets respectivement) qui rapportent un risque plus élevé de mortalité et de formes graves de la Covid-19 chez les sujets hypertendus, indépendamment des autres comorbidités. Ainsi, dans l'étude de Rodilla *et al.* (121), l'hypertension artérielle, après ajustement sur l'âge, le sexe et les autres comorbidités, était significativement associée à un sur-risque de décès, qui augmentait avec l'âge des sujets hypertendus (OR ajusté (ORa) = 2,0 [IC_{95 %} : 1,56-2,43] chez les 61-76 ans et OR ajusté = 4,7 [IC_{95 %} : 3,75-5,92] chez les plus de 76 ans), ainsi qu'avec le nombre de comorbidités associées (estimé par un score de comorbidités ; OR = 4,7 [IC_{95 %} : 3,73-5,86] pour un score compris entre 2 et 5 ; OR = 8,1 [IC_{95 %} : 6,37-10,36] pour un score ≥ 5). Dans l'étude de Pan *et al.* (122), un risque augmenté de décès a été également retrouvé (HR ajusté = 2,24 [IC_{95 %} : 1,36–3,70]). À noter que dans ces études, les populations sont relativement âgées (moyenne d'âge de 67 ans dans Rodilla *et al.* (121) et 69 ans dans Pan *et al.* (122)) et que 28-30 % des sujets sont diabétiques. Enfin, le taux de mortalité chez les sujets hypertendus hospitalisés pour Covid-19 dans ces deux études est de 21 % (121) et 23 % (122).

Ainsi, l'HTA apparaît comme un facteur de risque de Covid-19 sévère, dont le poids varie probablement selon la gravité et les complications associées, sans toutefois que les études ne permettent de le confirmer en l'absence de précisions sur la gravité et sur les comorbidités associées dans la très grande majorité des études.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque apparaît comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisations pour Covid-19 **mais son influence apparaît moindre sur les décès** (25, 34, 54, 89, 120, 123, 124)(Etude PMSI, données non publiées).

Plusieurs études avaient identifié l'insuffisance cardiaque comme un facteur de risque faible à modéré d'hospitalisation ou de décès ($RR < 1,7$) (25, 28, 32). De nouvelles études retrouvent ce même niveau de risque (33, 34, 54, 56, 57, 67, 89, 120, 123, 124) à l'exception de quatre études (45, 58, 65, 125) qui rapportent un risque de formes graves plus élevé :

- la méta-analyse de Chidambaram *et al.* (45), rapporte un sur-risque d'hospitalisations pour Covid-19 sévère (OR = 4,76 [IC_{95 %} : 1,34-16,97], et de mortalité (RR = 2,08 [IC_{95 %} : 1,54-2,80]) ;
- l'étude nord-américaine d'Alvarez-Garcia *et al.* (125), ayant inclus 6 439 sujets, confirme que les sujets ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque et hospitalisés pour la Covid-19, ont un risque significativement accru de décès et de complications respiratoires, indépendamment de l'âge et des comorbidités associées (l'OR du risque de décès après ajustement sur l'âge et les comorbidités est de 1,88 [IC_{95 %} : 1,27-2,78] et

celui du risque de séjour en réanimation avec ventilation assistée de 3,64 [IC₉₅ %: 2,56-5,16]). La réduction de la fraction d'éjection ventriculaire ne semble pas augmenter le risque de complications liées à la Covid-19 ;

- l'étude de Giorgi Rossi *et al.* (65), portant sur 2 863 patients symptomatiques testés positifs au SARS-Cov-2, retrouve un sur-risque de décès multiplié par 2,3 (HR ajusté sur l'âge et le sexe = 2,3 [IC₉₅ %: 1,6-3,2]) ;
- l'étude d'Oetjens *et al.* (58), portant sur 1 604 sujets avec un diagnostic de Covid-19 confirmé biologiquement dont 354 hospitalisés et ayant différents types de comorbidités associées ou isolées, retrouve un risque d'hospitalisation pour Covid-19 chez les sujets avec une insuffisance cardiaque congestive multiplié entre 3 et 4 fois selon le type d'hypertension par rapport aux sujets non atteints d'hypertension : insuffisance cardiaque non-hypertensive OR= 3,35 [IC₉₅%: 2,16-5,2] (n=104), insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite OR= 4,82 [IC₉₅%: 2,39-9,73] (n=35), insuffisance cardiaque congestive (non spécifiée) OR=3,8 [IC₉₅%: 2,04-7,09] (n=45), insuffisance cardiaque et fraction d'éjection conservée OR=3,26 [IC₉₅%: 1,85-5,76] (n=56). L'analyse distinguant l'origine de l'insuffisance cardiaque et sa gravité (en termes d'impact sur la fraction d'éjection ventriculaire) est limitée en raison des effectifs plus restreints pour chaque sous-catégorie.

Bronchopneumopathie chronique obstructive et insuffisance respiratoire

La bronchopneumopathie chronique obstructive et l'insuffisance respiratoire apparaissent comme des facteurs de risque de forme grave (hospitalisations et décès) de la Covid-19, mais dont l'association avec les formes graves apparaît faible ou modérée (RR < 1,7) dans la majorité des études observationnelles au regard des autres facteurs de risque (22, 24-26, 28, 30, 54, 56, 57, 60, 62-65, 88, 120). L'asthme n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant à l'issue de la revue de la littérature (25, 29, 35-37, 54, 56-58, 60, 62, 64, 69, 126, 127).

De nombreuses études identifiaient déjà la bronchopneumopathie chronique obstructive et l'insuffisance respiratoire comme facteurs de risque de forme grave (hospitalisations et décès) de la Covid-19, mais dont l'association apparaît faible ou modérée (RR < 1,7) au regard des autres facteurs de risque (22, 24-26, 28, 30, 88, 120). D'autres études (54, 56, 57, 60, 62-65) rapportent ce même niveau de risque dans la plupart des cas à l'exception de trois méta-analyses qui rapportent des risques plus élevés de mortalité, avec une hétérogénéité modérée. En effet, dans la méta-analyse de Luo *et al.* (49), le risque de mortalité était multiplié par 2,5 (OR = 2,48 [IC₉₅ %: 2,05-3,00], test d'hétérogénéité $I^2=58,8$ %). Dans la méta-analyse d'Izovich *et al.* (46), la BPCO était associée à un sur-risque de mortalité de même magnitude (OR = 2,43 [IC₉₅ %: 1,88-3,14], test d'hétérogénéité $I^2 = 57$ %). Les niveaux de preuve pour chaque comorbidité étudiée ont été considérés comme importants par les auteurs selon la méthode GRADE. Dans la méta-analyse de Chidambaram *et al.* (45), la BPCO était également associée à un surrisque de mortalité (OR = 2,29 [IC₉₅ % : 1,90-2,75]) ; à noter toutefois que les résultats de cette méta-analyse sont largement portés (44 %) par une seule étude (128). Ces trois méta-analyses recensaient principalement des études menées en Asie, ce qui limite la portée de leurs résultats.

L'asthme n'apparaît ni comme un facteur de risque d'hospitalisation, ni comme un facteur de risque de décès (25, 29, 35-37, 54, 56-58, 60, 62, 64, 69, 126, 127). Toutefois, une étude (127), portant sur 19 686 patients asthmatiques, retrouve chez les patients ayant présenté au moins un épisode d'exacerbation aiguë au cours de l'année précédant le diagnostic de COVID-19, un sur-risque de mortalité (ORa = 2,63 [IC₉₅ %: 1,02–6,72] p = 0,043).

1.2.2.3. Comorbidités pour lesquelles le risque d'hospitalisations ou de décès n'était pas préalablement établi

L'actualisation de l'analyse de la littérature permet de préciser le rôle de comorbidités pour lesquelles les résultats de la littérature n'étaient pas concordants ou encore trop limités jusqu'à présent et ne permettaient pas de confirmer un sur-risque d'hospitalisation ou de décès. Il s'agissait en particulier : des coronaropathies, des antécédents d'AVC, les maladies hépatiques chroniques, les situations d'immunodépression autres que les transplantations (dont les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), les démences, dont la maladie d'Alzheimer, et l'asplénie.

Coronaropathies

Les études identifiées ne permettent pas d'affirmer que les coronaropathies sont un facteur de risque indépendant de décès de covid-19 en l'absence de convergence des résultats des différentes études identifiées (32, 34, 56, 60, 65, 88, 89, 120, 123).

Plusieurs études décrivent l'influence des coronaropathies sur le risque de formes graves de Covid-19. Ainsi, la majorité d'entre elles ne semblent pas indiquer un sur-risque de décès (32, 56, 60, 88, 89, 123) à l'exception de quelques études retrouvant un sur-risque faible (34, 65, 120).

Dans l'étude italienne de Polverino *et al.* (124), portant sur 6 625 patients hospitalisés pour la Covid-19, le risque de décès était plus important chez les personnes avec une cardiomyopathie (RR = 1,85 [IC₉₅ %: 1,11-3,11]) après ajustement sur l'âge, le sexe, le poids et le diabète, alors que les maladies coronariennes ne semblent pas associées à un sur-risque de mortalité (ORa = 1,11 [IC₉₅ %: 0,83-1,49]).

Dans l'étude nord-américaine de Harrison *et al.* (33), portant sur 31 461 patients atteints de Covid-19 et dont 12 280 avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, le risque de décéder de la Covid-19 était multiplié par deux par rapport à un sujet n'ayant pas d'antécédent d'infarctus (ORa = 1,97 [IC₉₅ %: 1,64–2,35]).

Dans une étude coréenne (69), la cardiopathie ischémique, les valvulopathies et l'insuffisance cardiaque ne sont pas identifiées comme des facteurs de risque indépendants de décès.

Maladies cérébrovasculaires dont antécédents d'AVC

Le rôle des maladies cérébrovasculaires dans la survenue des formes graves de Covid-19 est difficile à établir en l'absence de convergence des résultats des différentes études identifiées (23, 25, 26, 28, 33, 54, 56, 57, 60, 71). Quelques études rapportent cependant un sur-risque faible de décès chez les patients présentant des antécédents d'AVC (36)(Etude PMSI, données non publiées).

La majorité des études identifiées ne rapportent pas de sur-risque d'hospitalisation associé à la Covid-19 chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (23, 25, 28, 54, 56, 60). Seule l'étude nord-américaine monocentrique de Gottlieb *et al.* (57) rapporte un risque d'hospitalisation lié à la Covid-19 multiplié par 3 chez les patients avec antécédent d'AVC ischémique ou hémorragique (OR = 3,20 [IC₉₅ %: 1,99-5,14]) après ajustement sur l'âge, le sexe et d'autres comorbidités, mais sans augmentation du risque d'admission en réanimation (OR = 1,43 [IC₉₅ %: 0,91-2,25]). Les résultats ne sont pas concordants entre les études concernant le sur-risque de décès associées aux antécédents d'accident vasculaire cérébral. Dans certaines études, aucun sur-risque n'a été retrouvé (26, 28, 33, 56, 60, 71), dans d'autres un sur-risque faible mais significatif est observé (Etude PMSI, données non publiées)(36). Plusieurs méta-analyses indiquent que les maladies cérébrovasculaires sont associées à un facteur de risque de mortalité toutes causes chez les patients atteints de Covid-19. Les études de Biswas *et al.* (47) et d'Izovich *et al.* (46) retrouvent respectivement un RR de mortalité de 4,78 [IC₉₅ %: 3,39-6,76] et un OR de 2,85 [IC₉₅ %: 2,02-4,01]. Le détail des maladies cérébrovasculaires considérées n'est cependant pas disponible. Une autre méta-analyse de Zhou *et al.* (48) retrouve un sur-risque de développer une forme grave de la Covid-19 (définie par une détresse respiratoire grave ou nécessitant une ventilation assistée, des soins de réanimation ou une admission en USI) (OR = 2,24 [IC₉₅ %: 1,26-3,98]).

Hépatopathies chroniques

Les études disponibles à présent semblent confirmer que la présence d'une hépatopathie chronique chez les sujets atteints de Covid-19 est un facteur de risque indépendant de décès, même si le risque apparaît faible (RR >1,3)(28, 129). Plusieurs études ont observé un sur-risque de décès associé plus particulièrement à la cirrhose hépatique (RR = 1,6-1,7) (55, 68)(Etude PMSI, données non publiées). Le risque de décès semble être plus élevé en cas de maladie hépatique sévère (score *Child Pugh* B ou C, score MELD $\geq$ 12, ou cirrhose décompensée) (33, 55, 130).

Dans la méta-analyse de Chidambaram *et al.*, les hépatopathies chroniques étaient associées à un sur-risque de mortalité toutes causes chez les patients atteints de la Covid-19 avec un RR de 2,18 [IC₉₅ %: 1,40-3,40], test d'hétérogénéité $I^2 = 20$ % (45). Dans une autre méta-analyse, synthétisant 29 études, les hépatopathies chroniques sont associées à un sur-risque de recours à la ventilation assistée et de mortalité, mais la forte hétérogénéité ($I^2 > 95$ %), ainsi que le faible nombre de sujets concernés par ce facteur de risque, limitent la portée de ce résultat (36). Aucune de ces méta-analyses ne précisait l'étiologie ou la sévérité de l'hépatopathie (36, 45).

Plusieurs études rapportent un sur-risque d'hospitalisation associé aux hépatopathies chroniques, avec des valeurs centrales de RR variant de 1,07 à 2,3 selon les études, après a

minima prise en compte de l'âge et du sexe (28, 54, 129). Deux de ces études portaient sur de larges effectifs, mais ne précisait ni le type de pathologie hépatique sous-jacente, ni sa sévérité (présence et stade de cirrhose) (28, 54). Une étude nord-américaine multicentrique a montré chez les patients hospitalisés atteints d'hépatopathie chronique un sur-risque d'admission aux soins intensifs (ORa = 1,77 [IC₉₅ % : 1,03-3,04]) et de recours à la ventilation assistée (ORa = 2,08 [IC₉₅ % : 1,20-3,60]), indépendamment des facteurs socio-démographiques, de l'IMC, et des autres comorbidités. Ce sur-risque persistait lorsque l'analyse était restreinte aux seuls cas de stéatopathie hépatique non-alcoolique (NAFLD) (ORa = 2,30 [IC₉₅ % : 1,27-4,17]) et ORa = 2,15 [IC₉₅ % : 1,18-3,91]) (131). Quatre études rapportaient également un sur-risque de décès associé aux hépatopathies chroniques (RR > 1,3) (28, 33, 129), ou de formes graves y compris le décès (critère composite) (OR = 1,93 [IC₉₅ % : 1,32-2,81]) (61). Dans une de ces études, il s'agissait plus fréquemment de cas de stéatopathie hépatique non-alcoolique (129), alors que l'étiologie n'était pas précisée dans les autres études (28, 33, 61).

Lorsque le facteur de risque étudié était plus particulièrement la cirrhose hépatique, chez les sujets avec Covid-19, ce facteur était indépendamment associé à un sur-risque d'hospitalisation, avec des valeurs centrales de RRa variant de 1,37 à 2,03 (25, 55, 57) ou de ventilation assistée (RRa = 1,61, [IC₉₅ % : 1,05-2,46]) (55). Plusieurs études ont également mis en évidence chez les sujets atteints de Covid-19, une association significative entre cirrhose hépatique et mortalité (55, 68, 130). Parmi celles-ci, il y avait deux études de cohorte rétrospective incluant un nombre important de sujets, dont l'une était réalisée uniquement auprès des patients hospitalisés en Espagne (68) et l'autre portait sur 10 131 sujets suivis dans les services de santé des vétérans aux Etats-Unis (55). Le sur-risque de décès était comparable dans ces deux études (RRa = 1,6), après ajustement sur les facteurs socio-démographiques, les autres comorbidités et l'étiologie de la cirrhose. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude française sur le PMSI qui indiquait chez les patients avec Covid-19 un sur-risque de mortalité d'1,7 associé à la cirrhose hépatique (Etude PMSI, données non publiées).

La sévérité de la maladie hépatique sous-jacente semble être un facteur de risque de décès en cas d'infection par la Covid-19, comme indiqué par plusieurs études (33, 55, 130). En particulier, dans l'étude nord-américaine monocentrique de Harrison *et al.*, portant sur 31 461 patients atteints de Covid-19, le risque de décéder de la Covid-19 était plus élevé pour les formes modérées et sévères de la maladie (ORa = 2,62 [IC₉₅ % : 1,53-4,47]), par rapport aux formes légères (ORa = 1,26 [IC₉₅ % : 1,00-1,59]), après ajustement sur l'âge, le sexe et les autres comorbidités. Toutefois, cette étude ne spécifiait ni le stade de la maladie, ni la présence de cirrhose (33). Une étude multicentrique internationale montrait une augmentation de la mortalité chez les patients avec cirrhose de score *Child-Pugh* B (+20,0 % [IC₉₅ % : 8,8-31,3]) ou C (+38,1 % [IC₉₅ % : 27,1-49,2]), par rapport à un groupe contrôle sans maladie hépatique (130). Lorsque l'analyse était restreinte aux seuls patients avec Covid-19 et hépatopathie chronique, les principaux facteurs associés à la mortalité chez ces sujets étaient l'âge avancé (55, 130), le genre féminin (mais seulement 9 femmes avec cirrhose dans l'étude) (55), l'hépatopathie d'origine alcoolique (130), ainsi que les principaux indicateurs de sévérité de la maladie hépatique : la présence de décompensation de la cirrhose, le score MELD (sur-risque en cas de score MELD ≥ 12) (55) et le score *Child-Pugh*, avec un OR progressivement plus élevé en passant de la classe A à la C (130).

Immunodépression dont les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes traitées par immunosuppresseurs

Des études suggèrent que l'immunodépression est un facteur de risque indépendant de formes graves de Covid-19 et de décès, mais dont le rôle et l'importance restent à préciser en fonction des situations (22, 30, 31, 54, 61, 64). Les maladies auto-immunes et inflammatoires ne semblent pas associées à un sur-risque de formes graves, sauf peut-être en ce qui concerne les personnes traitées par corticoïdes (132, 133). Ceci reste cependant à confirmer. Si certaines études observent un risque de décès accru chez les personnes vivant avec le VIH (134-137), qui pourrait être dû à certaines comorbidités à risque, fréquentes chez ces sujets. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait toutefois avoir un impact délétère (135).

Trois grosses études mexicaines et une étude nord-américaine ont montré que les sujets porteurs d'une immunodépression avaient un risque plus élevé de formes graves et de décès (valeurs centrales d'ORa = 1,2-1,4), indépendamment de l'âge, du genre et des autres comorbidités (30, 31, 54, 64). Une autre étude (61) présente un OR = 1,67 [IC_{95 %} : 1,10-2,52] de développer une forme grave de la Covid-19 chez les patients avec une déficience ou suppression immunitaire. Une étude nord-américaine sur les données du réseau de surveillance COVID-NET, a également montré que les personnes avec une immunodépression avaient un sur-risque d'être admises en USI (RRa = 1,29 [IC_{95 %} : 1,13-1,47]), de décéder à l'hôpital (RRa = 1,39 [IC_{95 %} : 1,13-1,70]), après ajustement sur d'autres comorbidités. L'immunodépression pouvait être due à l'une des conditions suivantes : traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs, respectivement dans les 2 semaines ou les 12 mois avant l'hospitalisation ; cancer solide ou hématologique ; transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, VIH) (22).

L'étude COVID-ICU (84), étude de cohorte prospective multicentrique chez 4 643 patients admis en réanimation, a rapporté que les personnes avec un statut immunodéprimé avaient un risque plus élevé de décès toutes causes à 90 jours par rapport à celles non immunodéprimées : ORa = 1,38 [IC_{95 %} : 1,06-1,80], indépendamment de l'âge, du genre et des autres comorbidités.

Dans l'étude britannique portant sur 10 776 patients suivis dans une base de données, des médecins généralistes ont identifié comme facteurs de risque indépendants d'hospitalisation, la prise de corticoïdes par voie orale (RRa = 1,4 [IC_{95 %} : 1,25-1,62] et RR_a = 1,9 [IC_{95 %} : 1,71-2,17], respectivement dans la population masculine et féminine), et un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux systémique (RRa = 1,3 [IC_{95 %} : 1,07-1,57] et RR_a = 1,35 [IC_{95 %} : 1,17-1,56], respectivement dans la population masculine et féminine). La prise de corticoïdes par voie orale était également associée à un sur-risque de décès dans les deux sexes (RRa = 1,44 [IC_{95 %} : 1,19-1,73] et RR_a = 1,83 [IC_{95 %} : 1,52-2,19], respectivement dans la population masculine et féminine), alors que la polyarthrite rhumatoïde/le lupus érythémateux systémique étaient associés à ce sur-risque uniquement dans la population féminine (RRa = 1,32 [IC_{95 %} : 1,06-1,65]) (25). Une autre étude n'a pas mis en évidence chez les sujets avec Covid-19, d'association entre polyarthrite rhumatoïde/connectivites ni avec le risque d'hospitalisation, ni avec le risque de décès (ORa = 1,0 [IC_{95 %} : 0,8-1,3] et ORa = 0,9 [IC_{95 %} : 0,6-1,3] respectivement) (28).

L'association entre maladies auto-immunes à expression articulaire et risque de forme graves de Covid-19 n'a pas été confirmée dans d'autres études (33, 54).

Trois études ont étudié les facteurs de risque associés aux formes graves de Covid-19 et de décès chez les sujets porteurs d'une maladie auto-immune (132, 133, 138). Une de ces études montrait un risque d'hospitalisation plus élevé en cas de maladie auto-immune à expression non uniquement articulaire (RR = 3,5 [IC₉₅ % : 1,30-9,67]) (138). Les deux autres ont mis en évidence un surrisque d'hospitalisation chez les sujets traités par corticoïdes. En particulier, l'une d'entre elles observait un RRa de 2,05 [IC₉₅ % : 1,06-3,96] lorsque le dosage était supérieur à 10mg/j (132), tandis que l'autre montrait un RRa de 2,6 [IC₉₅ % : 1,2-5,4] pour un traitement par corticoïdes présent ou même passé (133). En revanche, en ce qui concerne le traitement par anti-TNFα, une diminution du risque a été observée dans l'une des études (RR = 0,46 [IC₉₅ % : 0,22-0,93]) (132). L'âge et les comorbidités (dont les maladies cardiovasculaires) étaient associés à un risque d'hospitalisation plus élevé chez ces sujets (132, 133, 138).

Concernant en particulier, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Les données de la littérature actuellement disponibles (134-137) suggèrent que le risque de décès de Covid-19 est plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH (RR variant de 1,55 à 2,90 pour les estimations ponctuelles), à l'exception d'une étude (139). Cependant, il apparaît que dans plusieurs études, ce risque observé pourrait être dû à certaines comorbidités à risque, fréquentes chez les personnes vivant avec le VIH. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait toutefois avoir un impact délétère (sur-risque de mortalité : RR = 2,85 [IC₉₅ % : 1,26-6,44], p=0,01 (135)).

Démence dont la maladie d'Alzheimer

Plusieurs études mettent désormais en évidence une létalité associée à la covid-19 plus élevée chez les patients atteints de démence (ou maladie neurodégénérative) indépendamment de l'âge (25, 26, 28, 33, 46, 65, 140-144).

Dans deux méta-analyses (46, 140), et plusieurs autres études internationales (25, 26, 28, 33, 65, 141-144), menées à partir de dossiers médicaux d'hôpitaux ou d'EHPAD, ou à partir de bases de données de surveillance, la démence (ou maladie neurodégénérative) était associée à une létalité plus élevée en cas de COVID-19, avec des risques relatifs - ajustés au moins sur l'âge, voire aussi pour d'autres comorbidités – variant, pour leur estimations ponctuelles, de 1,26 à 3,33. Dans une analyse des participants de la Biobank en Angleterre (145), après ajustement sur l'âge, le sexe et le centre, le diagnostic d'une Covid-19 en milieu hospitalier (vs patients testés négatifs) était associé à une maladie d'Alzheimer (OR = 2,29 [IC₉₅ % : 1,25–4,16]), aux troubles cognitifs (OR = 1,90 [IC₉₅ % : 1,24–2,90]), et à la démence (OR = 2,16 [IC₉₅ % : 1,36–3,42]).

Pathologies neurologiques

Les maladies neurologiques semblent être un facteur de risque de formes graves et de décès associé à la Covid-19, mais les résultats concernent peu d'études et ne permettent pas de définir quelle pathologie neurologique est associée à un surrisque spécifiquement.

Dans une étude de cohorte (dossiers médicaux) et une étude cas-témoins, après ajustement sur l'âge, et les autres comorbidités, la présence d'une maladie neurologique (chronique pour la plupart des cas) était associée à un surrisque de létalité (RR = 1,76 [IC₉₅ % : 1,01-3,06]) (146) et à la survenue de Covid-19 grave (RR = 2,3 [IC₉₅ % : 1,1-5,0]) (147).

Dans l'étude de Santos *et al.* (70), qui évaluait la mortalité parmi les patients atteints de Covid-19 hospitalisés, les maladies neurologiques apparaissaient également comme facteur de risque avec un HR = 1,34 ([IC₉₅ % : 1,22-1,46], $p < 0,001$).

Pathologies psychiatriques

Plusieurs études sont en faveur d'un lien entre pathologies psychiatriques et formes sévères de Covid-19 ou décès. Une étude retrouve en particulier un lien marqué entre risque de décès et schizophrénie.

Les études de cohorte danoise de Reilev *et al.* et anglaise de Clift *et al.* ont mis en évidence un lien entre des troubles psychiatriques majeurs et mortalité liée à la Covid-19, avec des risques relatifs variant de 1,3 à 2 pour leurs valeurs centrales (25, 28).

Dans deux nouvelles études, menées à partir de données médico-administratives/économiques, la présence d'une pathologie psychiatrique était associée à la létalité ou à une forme sévère de Covid-19 après ajustement sur l'âge, le sexe et les autres comorbidités, avec des risques relatifs de 1,5 ([IC₉₅ % : 1,1-1,9] ; $p = 0,003$) et de 1,73 [IC₉₅ % : 1,25–2,39] (148, 149). Dans une autre étude, l'association était similaire, mais non significative (N = 800, HR 1,57 [IC₉₅ % : 0,95–2,56] (150).

Dans une récente étude de Nemani *et al.* (151), un diagnostic antérieur de schizophrénie était significativement associé à la mortalité après ajustement sur les facteurs démographiques et les autres comorbidités (OR = 2,67 [IC₉₅ % : 1,48-4,80]) au contraire d'un diagnostic de troubles de l'humeur (ORa = 1,14 [IC₉₅ % : 0,87-1,49] et de troubles anxieux (Ora = 0,96 [IC₉₅ % : 0,65-1,41]) dont l'association à la mortalité disparaissait après ajustement.

Une étude retrouve toutefois un lien entre dépression et mortalité associée à la Covid-19, y compris après ajustement sur l'âge et les autres comorbidités (ORa = 1,78 [IC₉₅ % : 1,07-2,96]) (60).

Handicap fonctionnel

Deux études isolées ont évalué le risque de létalité ou de Covid-19 grave avec des échelles d'activités quotidiennes ou fragilité (« frailty »). Après ajustement sur l'âge et le sexe, des associations ont été observées (152, 153), mais restent à être confirmées et précisées par d'autres études similaires.

Conclusions sur les facteurs de risque de formes graves de Covid-19 et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

L'actualisation de la revue de la littérature internationale a permis de confirmer le rôle important joué par certaines comorbidités et de les préciser pour certaines. Les études nouvellement analysées confirment la liste des comorbidités identifiées comme à risque avéré d'hospitalisations ou de décès, à savoir :

- les personnes atteintes de trisomie 21 dont le risque est surtout observé à partir de l'âge de 40 ans ;
- le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- le diabète (de type 1 et de type 2), en particulier s'il est non contrôlé ;
- l'insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés) ;
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- les cancers, en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie ; les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'hypertension artérielle compliquée.

A ces comorbidités déjà identifiées par la HAS dans son rapport du 30 novembre s'ajoutent :

- les maladies hépatiques chroniques, et en particulier la cirrhose ;
- les troubles psychiatriques ;
- la démence ;
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Enfin, une nouvelle étude nord-américaine portant sur les femmes enceintes indique qu'elles sont à risque de développer des formes graves, mais aussi de décès lié à la Covid-19 (RR =1,7). Plusieurs études ont observé chez les femmes enceintes ou venant d'accoucher un sur-risque de formes graves de Covid-19 et de décès associé à l'âge > 35 ans et à la présence de comorbidités (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires). Aucune étude ne prend en compte dans une analyse multivariée, l'association entre trimestre de grossesse et risque de formes graves de Covid-19.

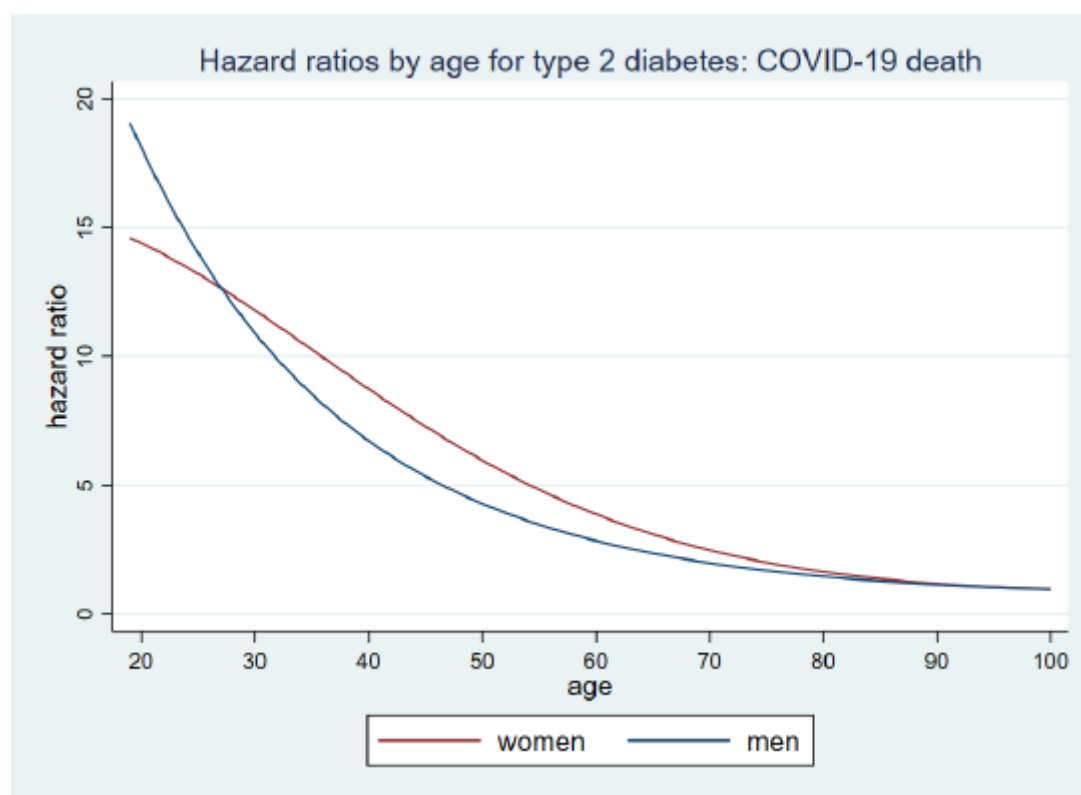
1.2.2.4. Interaction entre âge et comorbidités

Si toutes les études retenues sont ajustées sur l'âge des patients, peu d'études prennent en compte l'éventuelle interaction entre l'âge et l'existence de comorbidités, à l'exception des études de Clift *et al.* (25), de Reilev *et al.* (28), de Ho *et al.* (59) et de Harrison *et al.* (33).

L'étude de Clift *et al.* (25), cohorte observationnelle rétrospective portant sur près de 6 millions de personnes suivies en médecine générale au Royaume-Uni, s'est intéressée en particulier aux interactions entre l'âge et plusieurs comorbidités (asthme, épilepsie, diabète, maladie

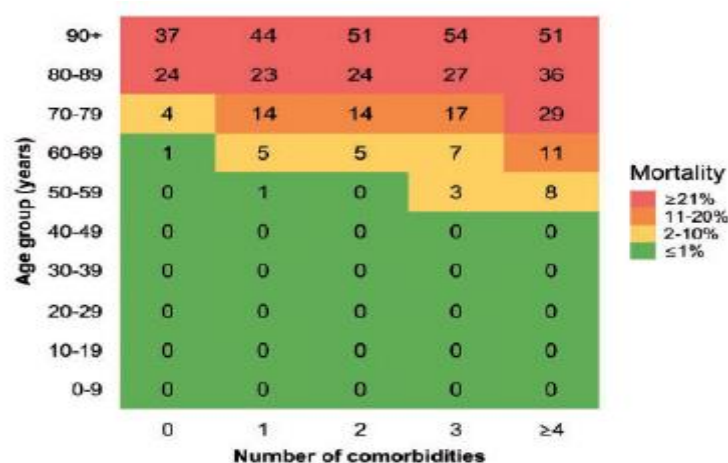
mentale sévère), et a identifié une interaction entre le diabète et l'âge (cf. figure ci-dessous) suggérant un risque plus élevé de décès lié à la Covid-19 chez les diabétiques plus jeunes.

Figure 4 : Hazard ratios ajusté du risque de mortalité par Covid-19 chez les patients diabétiques selon l'âge d'après Clift *et al.*, 2020 (25)



L'étude de Reilev *et al.*, cohorte observationnelle rétrospective portant sur près de 11 000 personnes testées positives au SARS-CoV-2 au Danemark, s'est intéressée en particulier à la mortalité par classe d'âge et selon le nombre de comorbidités (28).

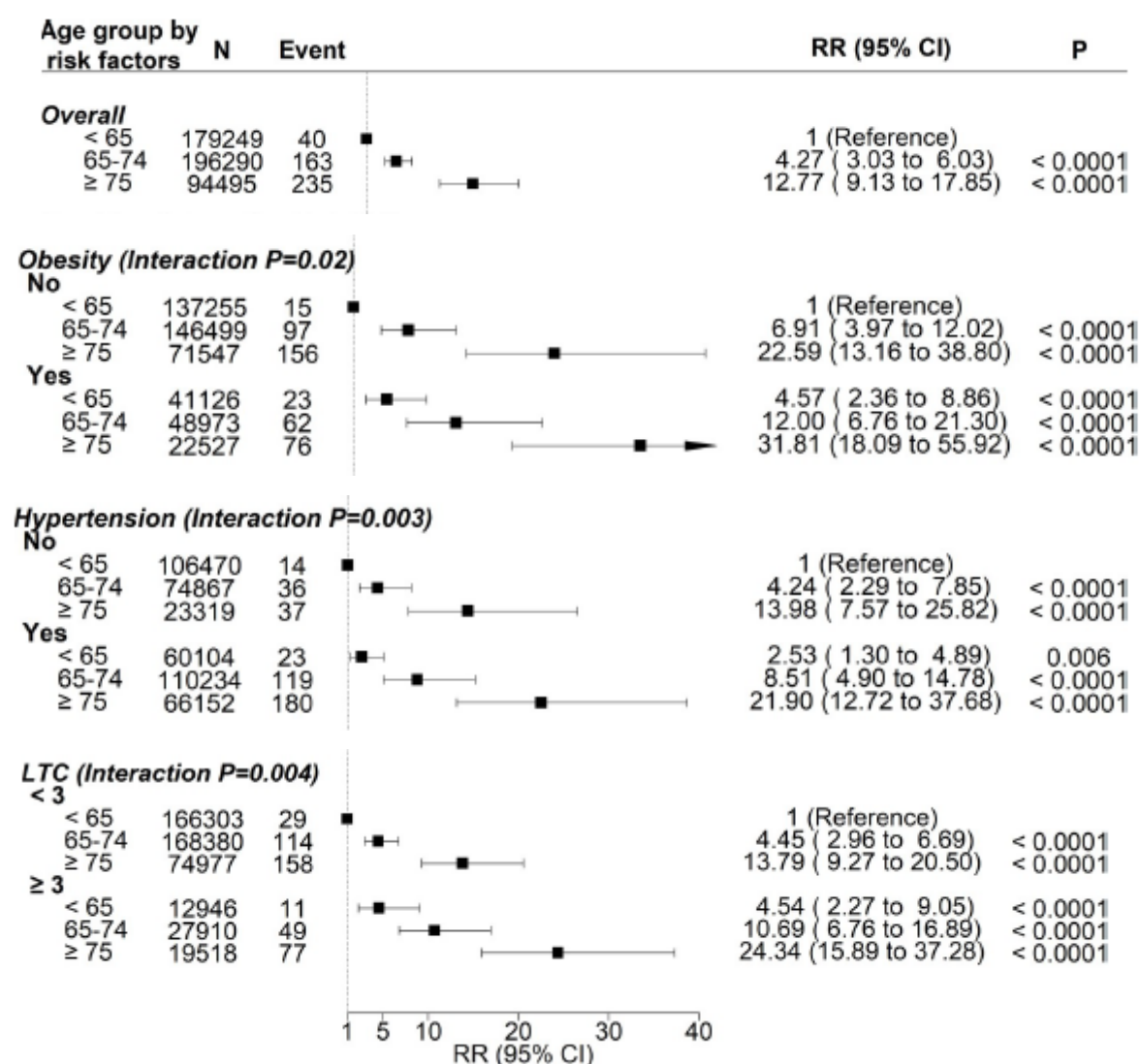
Figure 5 : Carte thermique illustrant la proportion de patients qui décèdent (en %) parmi les cas de SARS-CoV-2 PCR-positifs dans différents sous-groupes d'âge, et selon le nombre de comorbidités, dans une cohorte danoise de Reilev *et al.*, 2020 (28)



Dans cette étude, la mortalité toute cause augmentait substantiellement avec un âge plus élevé en combinaison avec le nombre de comorbidités. Parmi les individus de 60-69 ans et de 70-79 ans sans comorbidités, la mortalité était de 1 % et 4 %, respectivement, alors qu'elle augmentait à 11 % et 29 %, respectivement, parmi ceux avec au moins 4 comorbidités. Pour les classes d'âge les plus élevées, la mortalité augmentait quel que soit le nombre de comorbidités.

L'étude anglaise de Ho *et al.*, portant sur près de 470 000 participants âgés de 47 à 85 ans enregistrés et suivis dans une Biobank, renseigne sur l'influence de certains facteurs de risque sur la mortalité associée à la Covid-19 dans différentes classes d'âge (N=438 décès) (59).

Figure 6 : Association entre les facteurs de risque et la mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge. Analyse ajustée pour le sexe, l'ethnicité, la privation, la durée du suivi. LTC= long-term condition d'après Ho *et al.*, 2020 (59)



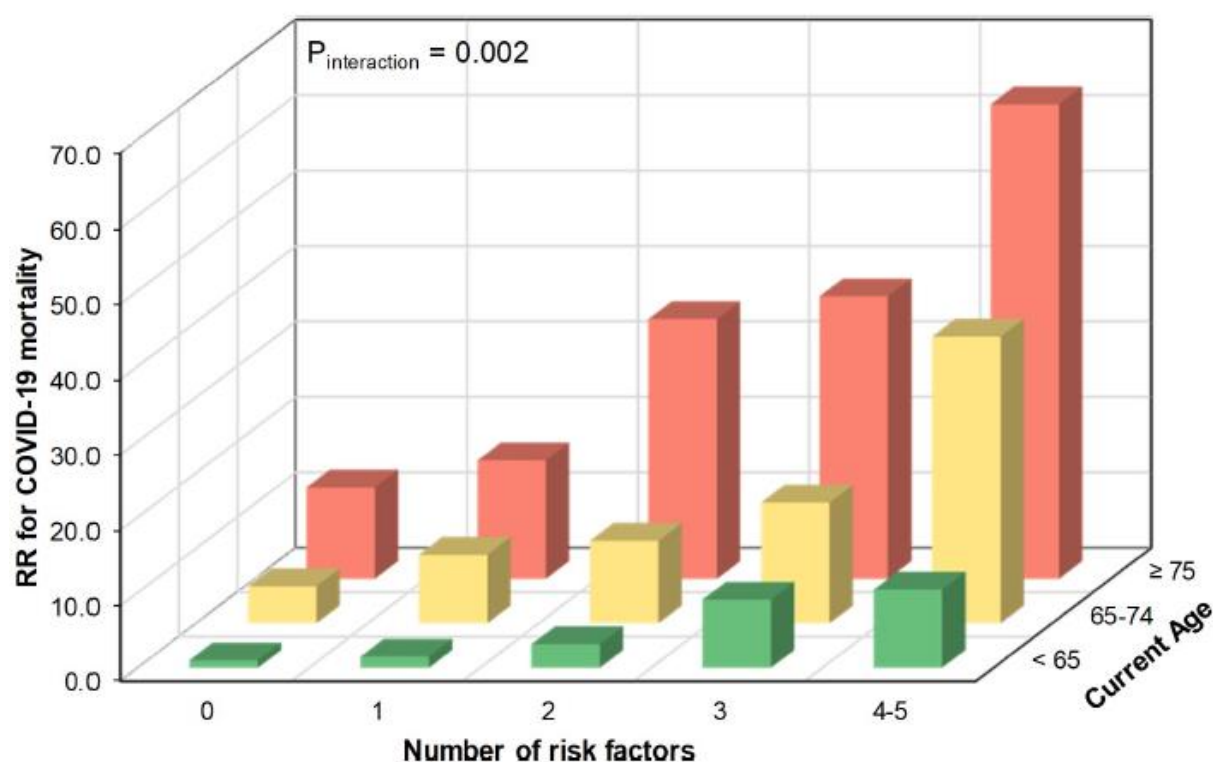
Cette étude confirme le rôle majeur et prépondérant joué par l'âge sur la mortalité associée à la Covid-19 à facteurs de risque identiques. En effet, dans cette étude, les participants âgés de plus de 75 ans présentaient une mortalité 13 fois plus élevée (RR = 12,77 [IC_{95%} : 9,13-17,85]) par rapport aux moins de 65 ans.

Par ailleurs, des interactions statistiquement significatives entre les groupes d'âge et les facteurs de risque en lien avec la mortalité associée à la Covid-19 ont été retrouvées, à l'exception de la variable fragilité (mesurée par la classification de Fried et qui comprend 5 critères : perte de poids, épuisement, inactivité physique, vitesse de marche lente et force d'adhérence faible).

En particulier, le risque de mortalité associée à la Covid-19 est plus élevé chez les patients polypathologiques (présentant un nombre de maladies chroniques LTC supérieur ou égal à 3) les plus âgés. Les participants âgés de plus de 75 ans n'ayant pas de polypathologies (LTC < 3) présentaient un risque de mortalité multiplié par 14 (RR = 13,79 [IC₉₅ % : 9,27-20,50] p = 0,004) par rapport à l'ensemble des participants âgés de < 65 ans non polypathologiques, alors que les sujets de plus de 75 ans polypathologiques présentaient un risque de décéder multiplié par 24 [RR = 24,34 [IC₉₅ % : 15,89-37,28] par rapport à ces derniers. Les sujets âgés de 65-74 ans polypathologiques (RR = 10,69 [IC₉₅ % : 6,76-16,89]) présentaient un risque de décéder proche de celui observé chez les sujets de plus de 75 ans non polypathologiques (RR = 13,79 [IC₉₅ % : 9,27-20,50]). Le poids de la polypathologie apparaît également marqué chez les sujets plus jeunes : en effet le risque de décès associé à la Covid-19 est multiplié par 4 chez les personnes polypathologiques de moins de 65 ans *versus* les personnes non polypathologiques de cet âge, alors qu'il est multiplié par 2,5 environ chez les 65-74 ans.

Même si cette étude présente des limites, notamment au regard des modalités de recueil des comorbidités des patients suivis (antériorité de 10 ans par rapport à l'infection), elle illustre clairement le risque différencié de mortalité due à la Covid-19 selon l'âge et la présence de comorbidités multiples.

Figure 7 : Association entre nombre de facteurs de risque et mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge. Analyse ajustée pour le sexe, l'ethnicité, la privation, la durée du suivi. Les facteurs de risque incluent le tabac, l'obésité, l'hypertension, le débit expiratoire FEV, la fragilité et le nombre de maladies chroniques ≥ 3 (LTC : long-term condition) d'après Ho et al., 2020 (59)



La Figure 7 et le Tableau 3 représentent l'association entre la mortalité associée à la Covid-19 et le nombre de facteurs de risque incluant le tabac, l'obésité, l'hypertension, le débit expiratoire FEV, la fragilité et le nombre de maladies chroniques ≥ 3 selon différentes classes d'âge.

Tableau 3 : Association entre le nombre de facteurs de risque et la mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge, d'après Ho et al., 2020 (59)

	RR [IC95%]	P	RR [IC95%]	P
< 65 ans	1 (Reference)			
Nombre de facteurs de risque	65-74 ans		≥ 75 ans	
0	1,60 [0,75-3,41]	0,22	3,95 [1,57-9,96]	0,004
1	2,96 [1,68-5,21]	0,0002	5,11 [2,69-9,73]	< 0,0001
2	3,54 [2,06-6,09]	< 0,0001	11,18 [7,03-17,80]	< 0,0001
3	5,17 [2,94-9,06]	< 0,0001	12,11 [7,41-19,80]	< 0,0001
4-5	12,19 [7,21-20,60]	< 0,0001	20,22 [12,36-33,07]	< 0,0001

RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; analyse ajustée sur sexe, ethnie, déprivation, durée de suivi, et tabac.

Dans cette analyse portant sur les facteurs de risque au sens large et non sur les seules comorbidités, l'âge joue également un rôle prépondérant sur la mortalité associée à la Covid-19.

Les participants âgés de plus de 75 ans sans aucun facteur de risque supplémentaire (tabagisme, faible VEMS, obésité, hypertension, fragilité et maladies chroniques) présentaient un risque de mortalité quadruplé (RR = 3,95 [IC₉₅ % : 1,57-9,96] p = 0,004) par rapport à l'ensemble des participants âgés de moins de 65 ans tandis que ceux de 65-74 ans sans aucun facteur de risque supplémentaire ne présentaient pas de sur-risque statistiquement significatif de mortalité par rapport à l'ensemble de moins de 65 ans (RR = 1,60 [IC₉₅ % : 0,75-3,41] p = 0,22).

Toutefois, la présence de comorbidités multiples influence le risque de décès associé à la Covid-19 au sein des mêmes classes d'âge et de façon notable, les personnes polypathologiques tendent à présenter un sur-risque de décéder correspondant à celui observé pour les personnes non polypathologiques de la tranche d'âge supérieure.

Dans l'étude nord-américaine de Ko et al. (23), menée à partir du réseau de surveillance COVID-NET (Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Surveillance Network), une analyse de l'interaction entre l'âge et le nombre de comorbidités et de leur influence sur le risque d'hospitalisation pour Covid-19 a été menée par les auteurs à la demande de Santé publique France et de la HAS (données non publiées). Cette analyse n'a pas pu être menée sur le risque de décès.

Tableau 4 : Rapport des taux d'hospitalisation pour la Covid-19 non ajusté et ajusté selon le nombre de comorbidités préexistantes, COVID-NET, 1^{er} mars-23 juin 2020 d'après Ko *et al.*, 2020 (23)

Variables	Ratio non ajusté des taux [IC95 %]	Modèle 1* Ratio ajusté des taux [IC95 %]	Modèle 2** Ratio ajusté des taux [IC95 %]	Modèle 3*** Ratio ajusté des taux [IC95 %]
Nombre de comorbidités[†]				
1	2,8 [2,7- 3,1]	2,5 [2,1- 3,0]	2,7 [2,4-3,1]	2,6 [2,0-3,5]
2	5,6 [5,2- 6,1]	4,5 [3,7- 5,5]	6,0 [5,2-6,9]	5,8 [4,0-8,3]
≥ 3	7,2 [6,6- 7,9]	5,0 [3,9- 6,3]	6,3 [4,8-8,3]	6,2 [3,1-12,7]
Âge 45-64 ans[‡]	-	1,8 [1,5- 2,2]	1,5 [1,3-1,7]	1,9 [1,4-2,6]
Âge ≥ 65 ans[‡]	-	2,6 [2,1- 3,1]	2,3 [2,0-2,6]	3,3 [2,3-4,6]
Sexe masculin[§]	-	1,2 [1,1- 1,4]	-	1,2 [1,1-1,4]
Personne de couleur non-hispanique	-	3,9 [3,3- 4,7]	-	3,9 [3,3-4,7]
Autre ethnie	-	3,3 [2,8- 3,9]	-	3,3 [2,8-3,9]
Âge 45-64 ans avec 1 comorbidité	-	-	2,5 [2,1-3,0]	2,2 [1,4-3,6]
Âge ≥ 65 ans avec 1 comorbidité	-	-	3,0 [2,6-3,3]	2,7 [2,0-3,6]
Âge 45-64 ans avec 2 comorbidités	-	-	6,0 [5,0-7,2]	5,5 [3,5-8,7]
Âge ≥ 65 ans avec 2 comorbidités	-	-	6,7 [4,7-9,5]	5,3 [2,1-12,9]
Âge 45-64 ans avec ≥ 3 comorbidités	-	-	12,0 [8,5-16,9]	10,3 [4,3-24,7]
Âge ≥ 65 ans avec ≥ 3 comorbidités	-	-	16,8 [11,1-25,6]	12,7 [4,4-37,1]

IC : Intervalle de confiance ; COVID-NET : Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Surveillance Network

*Modèle 1 pour nombre de comorbidités (variable) ajusté sur l'âge, le sexe et la race/ethnie.

** Modèle 2 pour nombre de comorbidités (variable) ajusté sur l'âge, et le terme d'interaction (âge x nombre de comorbidités).

*** Modèle 3 pour nombre de comorbidités (variable) ajusté sur l'âge, et le terme d'interaction (âge x nombre de comorbidités), le sexe et la race/ethnie.

† La référence est définie par l'absence de comorbidités. Le nombre de comorbidités est la somme des comorbidités préexistantes excluant l'hypertension ; l'année de disponibilité des données du BRFSS pour l'hypertension était 2017.

‡ le groupe de référence est 18-44 ans ; § le groupe de référence est le sexe féminin ; || le groupe de référence est blancs non-hispanique.

Cette analyse retrouve également un risque d'hospitalisation pour Covid-19 bien plus élevé chez les personnes polypathologiques par rapport aux personnes non polypathologiques. Le risque cumulé lié à l'âge élevé et à la polypathologie conduit à un risque d'hospitalisation pour Covid-19 13 fois supérieur chez les individus de plus de 65 ans polypathologiques par rapport aux individus de moins de 45 ans sans comorbidité, tandis que ceux de 45-65 ans polypathologiques ont un risque 10 fois supérieur.

L'étude nord-américaine de Harrison *et al.* (33), portant sur plus de 31 000 patients avec un diagnostic de Covid-19 âgés de 18 à 90 ans dont près de 12 000 présentaient des comorbidités, a étudié l'influence des différents facteurs de risque stratifiée selon différentes classes d'âge (< 50 ans, 50–69 ans, 70–90 ans). Certaines comorbidités, comme les antécédents d'infarctus du myocarde et les maladies rénales, étaient associées à une probabilité de décès plus élevée et similaire pour toutes les tranches d'âge, mais pour d'autres, des différences entre les groupes d'âge étaient constatées. Pour les personnes âgées de moins de 50 ans, un antécédent de maladie hépatique et un cancer étaient associés à une probabilité de décès plus élevée. Pour les personnes âgées de 50 à 69 ans, un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie pulmonaire, de maladie hépatique modérée/grave, de tumeur solide métastatique et de SIDA/VIH étaient tous associés à une probabilité de décès plus élevée. Pour les personnes âgées de 70 à 90 ans, un antécédent d'insuffisance cardiaque et de démence étaient associés à une probabilité de décès plus élevée.

De même, dans l'étude cas-témoins écossaise de McKeigue *et al.* (61), comparant le risque de développer une forme grave de covid-19 (unité de soins intensifs ou d'un décès dans les 28 jours) chez 3 327 cas sévères de Covid-19 *versus* 19 155 témoins, certaines comorbidités comme les maladies respiratoires étaient associées à une probabilité de décès plus élevée pour toutes les tranches d'âge, mais pour d'autres, des différences entre les groupes d'âge étaient constatées. En particulier, les risques de Covid-19 de formes graves associés au diabète de type 2 étaient significativement plus élevés chez les moins de 60 ans plus jeunes avec des OR rapportés de 2,59 [IC₉₅ % : 1,90-3,53] par rapport à ceux rapportés chez les 60-74 ans (OR = 1,57 [IC₉₅ % : 1,30-1,9]) et chez les 75 ans et plus (OR = 1,26 [IC₉₅ % : 1,12-1,41]). Concernant les patients atteints de maladie rénale ou receveur de greffe, le risque semblait plus important dans la population plus jeune, mais les intervalles de confiance étaient larges et se recoupaient. Concernant les patients atteints de maladie neurologique (sauf épilepsie) et de démence, des différences entre les classes d'âge étaient retrouvées mais non significatives (OR = 3,16 [IC₉₅ % : 1,99-5,03] chez les 60 ans, OR = 2,36 [IC₉₅ % : 1,82-3,06] chez les 60-74 ans et OR = 1,88 [IC₉₅ % : 1,68-2,10] chez les plus de 75 ans).

Concernant l'obésité, trois études présentant des analyses stratifiées selon différentes classes d'âge ont montré que le rôle de l'obésité sur le risque d'hospitalisation, la gravité de la Covid-19 ou le décès variait avec l'âge, et apparaissait plus important chez les sujets plus jeunes (cf. Tableau 5 (87, 154, 155)).

En revanche, dans la méta-analyse de Du *et al.*, les auteurs ont exploré l'influence de l'âge sur l'association entre l'obésité (IMC > 30 kg/m²) et la sévérité de la Covid-19, ainsi qu'avec la mortalité (b). Les résultats de l'analyse de méta-régression indiquent l'influence croissante de l'âge sur la relation entre l'IMC > 30 kg/m² et la mortalité par Covid-19 (coefficient = 0,036 ; p = 0,048) (85). Toutefois, une forte hétérogénéité des études retenues pour évaluer la mortalité a été constatée dans cette méta-analyse.

Ainsi, à l'exception de cette méta-analyse, l'association entre l'obésité et le risque de formes graves (décès ou hospitalisations) de la Covid-19 semble d'autant plus forte que les patients sont jeunes même si cela reste à confirmer par d'autres études similaires menées à cet effet.

Tableau 5 : Analyses de la corrélation entre l'âge et l'IMC dans les études présentant une analyse stratifiée

IMC	Age (ans)	RR ajusté (IC95 %)	P value	Source
Hospitalisation				
≥ 40 vs < 40 kg/m²	25-49	5,02 (3,19-7,90)	< 0,001	[1] Fresán <i>et al.</i> , 2021 (154)
	50-64	1,87 (1,12-3,12)	0,01	
	65-79	1,22 (0,70-2,12)	0,488	
30-34 vs < 30 kg/m²	< 60	2,0 (1,6–2,6)	< 0,0001	[3] Lighter <i>et al.</i> , 2020 (155)
	≥ 60	0,9 (0,6–1,2)	0,395	
≥ 35 vs < 30 kg/m²	< 60	2,2 (1,7–2,9)	< 0,0001	[3] Lighter <i>et al.</i> , 2020 (155)
	≥ 60	0,9 (0,6–1,3)	0,59	
Mortalité				
≥ 40 vs < 40 kg/m²	< 50	5,1 (2,3-11,1)	< 0,001	[2] Klang <i>et al.</i> , 2020 (87)
	≥ 50	1,6 (1,2-2,3)	< 0,004	
Sévérité (admission en unité de soins intensifs ou décès)				
≥ 40 vs < 40 kg/m²	25-49	13,8 (3,11-61,17)	0,001	[1] Fresán <i>et al.</i> , 2021 (154)
	50-64	2,07 (0,62-6,85)	0,234	
	65-79	1,42 (0,52-3,88)	0,496	
Sources				
[1] Fresán <i>et al.</i> , Espagne (154) : Etude prospective, inclusion de mars à avril 2020, 433 995 patients et 7 460 avec IMC ≥ 40 kg/m², analyse ajustée (âge, sexe, hypertension, statut fumeur)				
[2] Klang <i>et al.</i> , Etats-Unis (87) : Etude rétrospective, inclusion de mars au 17 mai 2020, 3 406 patients dont 572 (17,0 %) < 50 ans, analyse multivariée ajustée (âge, sexe, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, maladie rénale chronique, diabète sucré, hypertension, cancer)				
[3] Lighter <i>et al.</i> , Etats-Unis (155) : Etude rétrospective, inclusion du 4 mars à avril 2020, 3 615 patients dont 775 avec IMC [30–34 kg / m²], 595 avec IMC ≥ 35 kg/m²				

Concernant l'insuffisance rénale, deux études ont examiné le risque de décès selon l'âge des patients atteints de la Covid-19.

Une première étude indique que le risque de décès chez les patients dialysés et transplantés augmente avec l'âge à partir de 70 ans. Le rôle de l'âge chez les transplantés est bien plus important que le rôle de l'âge chez les dialysés dans cette étude (51).

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de mortalité selon les classes d'âge chez les dialysés et les transplantés d'après Hilbrands et al., 2020 (51)

	Âge (ans)	Total (N)	Décès (n)	HR ajusté (IC95 %)
Dialysés	18-49	87	7	0,56 (0,23-1,37)
	50-59	113	16	1 (réf.)
	60-69	165	27	1,22 (0,65-2,27)
	70-79	182	64	2,94 (1,69-5,12)
	≥ 80	128	51	3,32 (1,87-5,89)
Transplantés	18-49	62	3	0,32 (0,09-1,12)
	50-59	77	13	1 (réf.)
	60-69	66	13	1,16 (0,53-2,57)
	70-79	55	22	2,42 (1,17-4,99)
	≥ 80	12	9	8,32 (3,33-20,82)

La même influence de l'âge est également retrouvée dans l'étude internationale de Jager et al. (53) : après ajustement sur le sexe et le pays, le risque de mortalité chez les patients dialysés est de 2,54 [IC₉₅ % : 1,96-3,29] chez les 65-74 ans et de 3,85 [IC₉₅ % : 3,06-4,86] chez les plus de 75 ans, comparativement aux 0-64 ans.

Conclusions sur l'interaction entre âge et comorbidités et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

Peu d'études sur les facteurs de risque de formes graves (hospitalisations ou décès) explorent le phénomène d'interaction entre l'âge et la présence de comorbidités. Or, les études identifiées qui considèrent l'influence du nombre de comorbidités au sein de différentes classes d'âge confirment l'existence d'une interaction entre âge et le nombre de comorbidités. Ces études mettent en évidence le rôle majeur et prépondérant joué par l'âge élevé sur la mortalité associée à la Covid-19 à facteurs de risque identiques et rapportent l'influence marquée du nombre de pathologies chroniques, et ce, d'autant plus au sein des classes d'âges élevées. Les individus présentant des polypathologies (nombre de maladies chroniques ≥ 3) tendent à présenter un sur-risque de décéder correspondant à celui observé pour les personnes non polypathologiques de la tranche d'âge supérieure.

Seules quelques études présentent des résultats d'analyse de l'influence différenciée de certaines comorbidités par classe d'âge. En particulier, le diabète ou l'obésité pourrait avoir un poids plus important chez les sujets jeunes même si cela reste à confirmer par des études spécifiques.

1.2.2.5. Liste des comorbidités considérées à risque au niveau international

A l'international, les CDC aux Etats-Unis, le NHS au Royaume-Uni et les Canadiens ont établi une liste des principales comorbidités à risque de formes graves de la Covid-19.

Tableau 7 : Liste des personnes identifiées comme à risque de formes graves de la covid-19 en raison de leurs comorbidités à l'étranger

	CDC Etats Unis (156)	NHS RU (157)	STIKO Allemagne (73)	INSPQ, PHAC Canada (158, 159)
Comorbidités à risque avéré élevé ou important	Les preuves les plus solides et les plus cohérentes : – Cancer – Maladie rénale chronique – Affections cardiaques, telles que l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies ou les cardiomyopathies – Obésité (IMC > 30 kg/m²) – Obésité sévère (IMC ≥ 40 kg/m²) – Grossesse – Drépanocytose – Tabagisme – Transplantation d'organe – Diabète de type 2	Personnes à haut risque (cliniquement extrêmement vulnérables) : – Transplantation d'organe – Cancer traité par chimiothérapie ou par immunothérapie – Cancer du poumon traité par radiothérapie intensive (radiothérapie radicale) – Cancer sous traitement ciblé qui peut affecter le système immunitaire (comme les inhibiteurs de la protéine kinase ou les inhibiteurs PARP) – Cancer hématologique (leucémie, lymphome ou myélome) – Cancer traité par greffe de moelle osseuse ou cellules souches au cours des six derniers mois ou par médicaments immunosuppresseurs – Affection pulmonaire grave (comme la mucoviscidose, l'asthme grave ou la BPCO grave) – Risque très élevé de contracter des infections (comme le SCID ou la drépanocytose) – Prise de médicaments qui augmentent considérablement le risque d'infection (comme de fortes doses de stéroïdes ou des médicaments immunosuppresseurs) – Graves problèmes cardiaques et être enceinte – Splénectomie – Adulte ayant un syndrome de Down	– Personnes ayant un syndrome de Down – Personnes ayant des comorbidités à haut risque : – Suivi post- transplantation d'organe – Cancer hématologique actif – Maladies hématologiques, tumeurs solides avancées – Cancers qui ne sont pas en rémission, ainsi que les cancers dans le cadre de l'approche thérapeutique systémique actuelle (sauf les thérapies exclusivement anti-hormonales par monothérapie) – Maladies pulmonaires interstitielles – Maladies psychiatriques (trouble bipolaire, schizophrénie et dépression majeure, démence) – Diabète avec une HbA1c ≥ 5,8 mmol/l ou ≥ 7,5 % – BPCO et autres maladies pulmonaires graves – Maladies pulmonaires – Obésité (IMC > 30kg/m²) – Maladie chronique du foie, dont la cirrhose – Maladie rénale chronique	– Personnes âgées (risque croissant pour chaque décennie, surtout au-delà de 60 ans) – Personne, quel que soit l'âge, ayant une maladie chronique, y compris : • maladie pulmonaire • maladie cardiaque dont hypertension artérielle • diabète • maladie rénale • maladie hépatique • démence • accident vasculaire cérébral – Personnes, quel que soit l'âge, immunodéprimées du fait : • d'une maladie sous-jacente (par exemple, un cancer) • de la prise de médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (par exemple, la chimiothérapie) • Personnes présentant une obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) – Comorbidités associées au décès dans les données canadiennes : • Anémie • Cancer • Coagulopathie • Diabète • Hypertension artérielle • Hypothyroïdie

	CDC Etats Unis (156)	NHS RU (157)	STIKO Allemagne (73)	INSPQ, PHAC Canada (158, 159)
		– Adulte dialysé ou ayant une maladie rénale grave (stade 5) – Personnes considérées comme extrêmement vulnérables, sur le fondement d'un jugement clinique		• Maladies cardiovasculaires • Maladies hépatiques • Maladies rénales • Maladies respiratoires • Obésité • Psychose • Déséquilibre électrolytique • Troubles neurologiques • Comorbidités multiples
Comorbidités à risque avéré faible à modéré		Personnes à risque modéré (cliniquement vulnérables) : – Âge ≥ 70 ans – Affection pulmonaire non grave (comme l'asthme, la BPCO, l'emphyse ou la bronchite) – Maladies cardiaques (telles que l'insuffisance cardiaque) – Diabète – Maladie rénale chronique – Maladies du foie (comme l'hépatite) – Maladie neurodégénérative (syndrome de Parkinson, maladie du motoneurone, sclérose en plaques, infirmité motrice cérébrale) – Avoir une pathologie conduisant à un risque élevé de contracter des infections – Prenant des médicaments qui peuvent affecter le système immunitaire (comme de faibles doses de stéroïdes) – très obèse (un IMC de 40 ou plus) – femme enceinte	Personnes présentant des pathologies préexistantes à risque accru : – Diabète avec HbA1c < 5,8 mmol/l ou < 7,5 % – Arythmie/fibrillation auriculaire, coronaropathie – Insuffisance cardiaque – Infection par le VIH – Maladies auto-immunes – Cancer en rémission sans traitement – Hypertension artérielle – Affections rhumatologiques – Asthme – Maladie inflammatoire de l'intestin – Maladie cérébrovasculaire – Maladies inflammatoires de l'intestin – Maladies cérébrovasculaires/apoplexie et autres – Apoplexie et autres maladies neurologiques chroniques et leurs contacts les plus proches	

	CDC Etats Unis (156)	NHS RU (157)	STIKO Allemagne (73)	INSPQ, PHAC Canada (158, 159)
Comorbidités à risque non démontré	Preuves non concordantes : – Asthme – Maladies cérébrovasculaires – Hypertension artérielle – Utilisation de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs			
Pas de sur-risque ou incertitudes	Preuves limitées : – Greffe de moelle osseuse – Déficits immunitaires – Troubles métaboliques héréditaires – Maladie du foie – Conditions neurologiques – Autres maladies pulmonaires chroniques – Surcharge pondérale ($25 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) – Pédiatrie – Thalassémie – Diabète de type 1			Non à risque : – Dépression – Troubles du système Immunitaire – Perte de poids – Abus d'alcool – Ulcère gastro-duodénal – Abus de drogues

2. Revue des principaux facteurs de risque d'infection (milieu professionnel ou en collectivités)

La HAS a également réactualisé les données disponibles sur les facteurs de risque d'exposition à l'infection par le SARS-CoV-2 en raison d'activités professionnelles ou de vie en collectivités, à partir des données de surveillance issues des clusters et d'une revue de la littérature.

Elle a par ailleurs interrogé l'ensemble des sociétés savantes début janvier 2021 afin d'identifier les études françaises pertinentes sur le sujet.

Au cours de l'actualisation, aucune nouvelle étude n'a été identifiée sur le risque d'exposition en collectivités.

2.1. Professionnels de santé et médico-sociaux

Les données françaises sont toujours limitées.

2.1.1. Données françaises

Données issues du point épidémiologique de Santé publique France

Depuis le 22 avril 2020, Santé publique France, en lien avec le GERES et avec l'appui des CPIAS, a mis en place une surveillance afin de recenser les professionnels exerçant en établissements de santé publics ou privés infectés par le coronavirus Sars-CoV-2. Les résultats sont actualisés et régulièrement mis à disposition sur le site internet de Santé publique France (3).

- À la date du 11 février 2021, 67 871 professionnels salariés d'un établissement de santé (PES) ont été infectés pour la période du 1^{er} mars 2020 au 8 février 2021 ;
- Le pic de la deuxième vague est atteint en semaine 44. Après une relative stabilisation du nombre de cas entre les semaines 48 et 51, on observe une tendance à l'augmentation entre les semaines 53 de 2020 et 02 de 2021 et une diminution du nombre de cas à partir de la semaine 03 de 2021 ;
- Au total, 19 décès liés à l'infection à SARS-CoV-2 ont été enregistrés depuis le 1^{er} mars 2020 dont 5 médecins, 5 aides-soignants, 1 infirmier, 2 professionnels de santé classés « autres » et 6 professionnels non soignants. Aucun décès n'est survenu entre juin et décembre 2020.

Dans les établissements sociaux et médicaux-sociaux (ESMS) du 1^{er} mars 2020 au 7 février 2021 (3), 93 369 cas de COVID-19 confirmés ont été rapportés parmi les personnels des ESMS, dont 75 937 en établissements d'hébergement pour personnes âgées, 14 605 en hébergement pour personnes handicapées, 1 345 dans les centres d'aide sociale à l'enfance (centres départementaux de l'enfance, foyers de l'enfance, MECS) et 1 482 dans les autres types ESMS (LAM, LHSS, SCAPA avec hébergement).

Étude menée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Selon les données publiées par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) (160), depuis le mois de juillet 2020, 458 foyers épidémiques ont été identifiés dans les hôpitaux de l'AP-HP. Ces foyers ont

concerné un nombre moyen de neuf cas par foyer, la majorité de ces cas concernaient le personnel de santé. Parmi ces foyers, 164 ont concerné au moins trois patients ; 93 ont été rapportés dans des hôpitaux de court séjour, 58 des hôpitaux de soins de suite et de réadaptation et 13 des unités de soins de longue durée. Au 5 février 2021, 71 foyers épidémiques touchant patients et/ou personnels sont en cours. Depuis juillet 2020, le nombre de foyers épidémiques a connu un pic fin octobre 2020 et après une diminution, a ré-augmenté depuis 3 semaines. Vingt-deux foyers impliquent des nouveaux variants.

À l'AP-HP, sur un an, 11 900 cas d'infection par le Sars-CoV-2 ont été identifiés par PCR chez les personnels, ce qui représente 12 % des 100 000 personnels de l'AP-HP. Les taux de contamination entre les différentes catégories professionnelles sont les suivants : 11 % chez les aides-soignants, 12 % chez les médecins et 14 % chez les infirmiers.

En parallèle, les données de séroprévalence ont été recueillies par les services de santé au travail auprès d'environ 45 % des agents de l'AP-HP. Sur les 42 236 sérologies effectuées (qui reflètent un contact passé avec le virus), 11,7 % étaient positives à la date du 15 septembre 2020. Parmi les professions, les aides-soignants sont significativement plus touchés avec 18,7 % des sérologies positives et les infirmiers avec 13,8 % des sérologies positives. Les services les plus significativement touchés sont : les services de gériatrie, les services de SSR (soins de suite et de rééducation) et les services d'accueil des urgences, avec respectivement 28,7 %, 17,5 % et 15,3 % des sérologies positives (source : Service central de santé au travail de l'APHP, données non publiées).

Dans le cadre des enquêtes menées par les équipes de prévention du risque infectieux autour des cas d'infection des personnels, près de 5 000 analyses ont été recueillies : les personnels identifient une source possible de leur infection dans 62 % des cas ; les contaminations auprès des patients représentent moins de 5 % des cas ; dans 29 % des cas, il est retrouvé une contamination possible auprès d'un collègue au sein de l'hôpital, par exemple lors d'un repas, et enfin dans 29 % des cas, le personnel identifie une contamination possible auprès d'un proche ou lors d'un rassemblement en dehors de l'hôpital (source : Service central de santé au travail de l'APHP, données non publiées).

Revue de la littérature

L'actualisation de la revue de la littérature française a permis d'identifier deux études supplémentaires :

- Dans l'étude de Krastinova *et al.*, portant sur les 2 188 personnes travaillant dans le centre hospitalier intercommunale de Créteil, réalisée entre le 17 mars et le 20 avril 2020, le taux d'incidence d'une infection symptomatique au SARS-CoV-2 est de 5,0 % parmi les professionnels de santé (161). Cette étude a également évalué le risque de transmission des personnels de santé exerçant en établissement au sein de leur foyer : parmi 65 personnels ne vivant pas seuls, 9 (14 %) ont potentiellement transmis le virus à un membre du foyer.
- Dans l'étude de Contejean *et al.*, réalisée à l'hôpital Cochin de Paris du 24 février au 10 avril 2020 et portant sur 564 professionnels de santé, le risque d'infection au SARS-CoV-2 n'est pas significativement différent entre les personnels travaillant dans un service dédié au Covid-19 par rapport aux autres services (162). Avant la période de confinement, le contact sans mesure de protection avec les collègues a montré une augmentation du risque d'infection avec un OR de 2,58 [IC₉₅ % : 1,49-4,60]. Le port du masque systématique est un facteur protecteur avec un OR de 0,43 [IC₉₅ % : 0,21-0,85]. Pendant la période de confinement, le contact avec une personne suspectée ou confirmée positive à la Covid-19 est le seul facteur indépendamment

associé à l'augmentation du risque d'infection. Les activités extra-professionnelles ont été prises en compte dans cette étude.

Par ailleurs, le degré de contamination des professionnels en secteur libéral n'est à ce jour pas connu.

2.1.2. Données internationales

L'actualisation de la revue de la littérature internationale concernant les professionnels de santé a permis de confirmer que les professionnels de santé et du secteur médico-social sont plus à risque d'infection au SARS-CoV-2 par rapport à la population générale.

Ces données avaient été précédemment rapportées dans l'étude britannique de Mutambudzi *et al.* (163), dans laquelle le risque de présenter une Covid-19 sévère chez les professionnels de santé était plus de sept fois supérieur à celui des travailleurs non essentiels (RR ajusté = 7,75 [IC₉₅ % : 5,39-11,16] après ajustement par toutes les covariables) ; les travailleurs sociaux présentaient un risque deux à trois fois plus élevé (RR ajusté = 2,58 [IC₉₅ % : 1,45-4,58]). L'étude de Nguyen *et al.*, portant sur près de 100 000 professionnels de santé de première ligne parmi 2 millions de personnes de la communauté d'utilisateurs d'une application mobile (Covid-19 *Symptom Study*) a également montré que le risque de déclarer un test positif au SARS-CoV-2 est 3,4 fois plus élevé [IC₉₅ % : 3,37-3,43] chez les personnels de santé par rapport à la population générale (164).

Les professions identifiées comme à risque sont : les professionnels de santé médicaux, les infirmiers et autres paramédicaux dont les aides-soignants, les agents hospitaliers, ainsi que les travailleurs sociaux et les professionnels du secteur des services à la personne susceptibles d'être en contact avec des patients infectés par le SARS-CoV-2, exerçant en établissements de santé ou en établissements médico-sociaux ou en ambulatoire.

Dans la méta-analyse réalisée par Gómez-Ochoa *et al.*, la prévalence de l'infection au SARS-CoV-2 chez les personnels de santé, calculée à partir de 46 études (dont 31 européennes, 9 nord-américaines et 6 asiatiques) sur 75 859 professionnels de santé, est de 11 % [IC₉₅ % : 7-15 ; p < 0,001] (165). La prévalence des cas sévères chez les personnels de santé est de 5 % [IC₉₅ % : 3-8] et celle de la mortalité est de 0,5 % [IC₉₅ % : 0,02-1,3 ; p < 0,001].

Peu d'études permettent de préciser le contexte d'exposition des personnels soignants en prenant en compte les activités extra-professionnelles. L'étude internationale cas-contrôle de Lentz *et al.* confirme le sur-risque d'exposition des professionnels de santé et souligne que le fait de travailler hors d'une unité Covid-19 était indépendamment associé à un risque d'infection (ce qui n'était pas le cas du travail en unité Covid-19). Par ailleurs, elle met en évidence l'influence des facteurs extra-professionnels dans le risque de contamination : la transmission intra-foyer, les rassemblements de plus de 10 personnes et que la fréquentation des restaurants, bars et des transports publics était indépendamment associée à l'augmentation du risque d'infection au SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé (166).

En conclusion, les données sur le risque d'infection au SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé exerçant en établissement, examinées à partir de l'actualisation de la revue de la littérature française et internationale, permettent de mettre en évidence que :

- ces professionnels sont à risque d'exposition et d'infection au virus du SARS-CoV-2 par rapport à la population générale ;
- par ailleurs, le risque d'infection n'est pas significativement différent entre les différents services d'un hôpital, dès lors que les mesures de protection sont appliquées ;
- la connaissance des circonstances de contamination des professionnels de santé est limitée et nécessite une meilleure documentation.

2.2. Autres professions

2.2.1. Données françaises

Les données concernant les autres professions, « essentielles » ou non, sont à nouveau limitées.

Le 17 décembre 2020, l'Institut Pasteur, en partenariat avec la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), Santé publique France, et l'institut IPSOS, a présenté les résultats de l'étude épidémiologique ComCor sur les circonstances et les lieux de contamination par le virus SARS-CoV-2 (167). A partir du 28 octobre 2020, la Cnam a envoyé 370 000 mails d'invitation pour participer à cette étude aux personnes enregistrées dans la base Contact-Covid entre le 21 octobre et le 2 novembre 2020. Au total, 30 330 auto-questionnaires renseignés par des personnes dont la contamination avait vraisemblablement eu lieu entre le 17 et le 30 octobre 2020 (pendant la période du couvre-feu et du confinement) ont été retenus pour analyse. Les principaux résultats de cette étude sont présentés ci-dessous.

L'analyse des circonstances de contamination à partir de la base des cas index pendant la période de couvre-feu montre que :

- parmi les cas pour lesquels la source de contamination était connue, 28 % ont rapporté une contamination « extra domiciliaire » dont 8 % ont eu lieu dans la sphère professionnelle ;
- en milieu professionnel, le lieu de la contamination était un bureau partagé dans 34,5 % des cas, un lieu de restauration dans 4,3 % des cas ou un véhicule dans 4,8 % des cas ;
- le télétravail est associé à une diminution de 30 % du risque d'être infecté et les réunions professionnelles représentent, elles, un sur-risque modéré.

Une étude cas-témoin nichée dans l'étude ComCor, sur les facteurs associés à l'infection aiguë, a été réalisée sur un sous-groupe de cas index (n=3 426 cas) qui ont été appariés sur l'âge, le sexe, la région d'habitation, la densité populationnelle avec des témoins (N=1 713 témoins) . Dans cette étude, par rapport aux cadres de la fonction publique considéré comme ayant un risque moyen, une augmentation du risque de présenter une infection aiguë a été identifiée pour les professions suivantes : cadres administratifs et commerciaux d'entreprise (OR = 1,40 [IC_{95 %} : 1,11-1,83]), professions intermédiaires de la santé et du travail social (OR = 1,83 [IC_{95 %} : 1,34-2,51]), ouvriers dans l'industrie (OR = 1,51 [IC_{95 %} : 1,10-2,06]) et chauffeurs (OR = 2,74 [IC_{95 %} : 1,67-4,26]).

D'autres professions sont associées à une diminution du risque de présenter une infection aiguë par rapport aux cadres de la fonction publique : enseignants à l'école (OR = 0,34 [IC_{95 %} : 0,20-0,54]),

scientifiques et enseignants à l'université (OR = 0,26 [IC_{95%} : 0,16-0,39]), professions intermédiaires administratives de la fonction publique (OR = 0,49 [IC_{95%} : 0,37-0,65]), employés civils et agents de service de la fonction publique (OR = 0,67 [IC_{95%} : 0,50-0,91]), employés administratifs d'entreprise (OR = 0,56 [IC_{95%} : 0,43-0,75]), étudiants (OR = 0,63 [IC_{95%} : 0,43-0,92]), agriculteurs et hommes/femmes au foyer (OR = 0,30 [IC_{95%} : 0,15-0,53]).

L'interprétation des résultats de cette étude doit rester prudente, du fait que la population ayant répondu au questionnaire détaillé ne peut pas être considérée comme représentative des personnes infectées sur le territoire français et que les résultats s'appliquent à deux périodes très particulières de l'évolution de l'épidémie : le couvre-feu (17 au 30 octobre 2020) et un confinement partiel (depuis le 30 octobre).

2.2.2. Données internationales

A nouveau peu de nouvelles données ont été identifiées à l'international.

Pour rappel, les données précédemment disponibles concernant les autres professions étaient les suivantes :

- L'étude britannique de Mutambudzi et al. rapporte que certaines professionnels dits de secteur « essentiel » présente un risque accru de présenter un test positif au SARS-CoV-2 à l'hôpital, après ajustement aux différentes covariables dont les facteurs socio-économiques. Ainsi, sont concernés en particulier les professionnels de la santé (RR ajusté = 7,75 [IC_{95%} : 5,39-11,16]), et les travailleurs sociaux ou de l'éducation (RR ajusté = 2,21 [IC_{95%} : 1,37-3,58] tandis que d'autres professions dits de secteur essentiel comme la police et services de protection et "autres » ne présentaient pas un risque accru par rapport aux professions dites non essentielles (RR ajusté = 1,08 [IC_{95%} : 0,65 - 1,80]. Dans une analyse plus détaillée des catégories d'emploi, les auteurs ne retrouvent pas un risque significativement plus élevé des professions dans le secteur de l'éducation (RR = 1,82 [IC_{95%} : 0,93-3,58]), le secteur alimentaire (RR = 0,80 [IC_{95%} : 0,32-1,97]) et le secteur des transports (RR = 1,19 [IC_{95%} : 0,57-2,50] ou encore pour les professionnels de police et secours avec un RR de 1,31 [IC_{95%} : 0,58-3,06] en comparaison aux professions dites « non essentielles » (163) ;
- L'étude de Lan et al., portant sur 103 cas possiblement liés au travail sur 690 transmissions locales rapportées en Asie dans les premières semaines de l'épidémie (janvier à mars 2020), suggérait que certaines professions spécifiques étaient probablement plus exposées au risque de COVID-19, notamment les travailleurs du transport (chauffeurs de taxi et d'autobus), les vendeurs, les postiers et livreurs de colis, les personnels de nettoyage et travailleurs à domicile, les services de police et de sécurité, et les professionnels des cultes du fait qu'ils sont exposés à de multiples contacts (168) ;
- Le rapport de l'ECDC, analysant 1 377 clusters (définis par plus de 2 cas confirmés) de COVID-19 rapportés dans différents milieux professionnels entre mars et juillet 2020 par 13 pays de l'Union européenne et le Royaume uni, rapportait le plus grand nombre de cas de Covid-19 (hors secteur hospitalier) dans les secteurs de l'emballage et transformation des aliments, les abattoirs, les usines de transformation de viande, les mines, et les usines de fabrication (169).

Très peu de nouvelles études portant sur le risque d'exposition professionnelle au SARS-CoV-2 ont été identifiées.

A noter cependant un risque de contamination particulier inter-espèce chez les personnels d'élevage de visons qui nécessite des mesures particulières de surveillance et de contrôle. D'après un rapport de l'ECDC publié le 12 novembre 2020, le Danemark a signalé 214 cas humains infectés par des variants du virus du SARS-CoV-2 liés aux visons (170). Les cas ont été recensés dans plus de 200 fermes d'élevage, correspondant à plus de 20 % des fermes existantes du pays. Des infections chez le vison ont également été signalées en Italie, en Espagne, en Suède et aux États-Unis. Si la gravité et la transmissibilité ne semblent pas différentes des autres souches de SARS-CoV-2, le risque semble élevé pour les personnels vulnérables de ces élevages. L'établissement d'un réservoir de virus parmi les visons susceptible de conduire à l'émergence de variants peut être problématique à l'avenir. C'est dans ce contexte que des mesures d'abattage ont été prises dans la majorité des pays, et qu'une surveillance programmée et une série de mesures préventives ont été mises en place sur l'ensemble des exploitations.

L'Office national de la statistique du Royaume-Uni a analysé les professions rapportées parmi les décès liés à la Covid-19 survenus dans la population active (20 à 64 ans) en Angleterre et au Pays de Galles entre le 9 mars et le 28 décembre 2020 (171). Sur les 7 961 décès rapportés dans cette population, l'étude met en évidence des différences hommes/femmes et identifie des professions qui ont des taux de mortalité liée à la Covid-19 plus élevés :

- Le taux de mortalité associée à la Covid-19 standardisé sur l'âge chez les personnes âgées de 20 à 64 ans est de 31,4 décès pour 100 000 chez les hommes et de 16,8 pour 100 000 chez les femmes ;
- En examinant les grands groupes de professions, les hommes qui exerçaient des professions dites « élémentaires » (699 décès) ou des professions de soins, de loisirs et autres professions de services (258 décès) présentaient les taux de décès les plus élevés dans le cadre de la Covid-19, avec respectivement 66,3 et 64,1 décès pour 100 000 hommes. Parmi les professions dites « élémentaires », les taux de mortalité les plus élevés sont constatés parmi les professionnels exerçant dans des usines de transformation dans le secteur industriel et agro-alimentaire (143,2 décès pour 100,000 hommes - 120 décès) puis parmi les professionnels exerçant dans le secteur de la sécurité (93,4 décès pour 100 000 hommes - 153 décès). Parmi les professions de soins, de loisirs et autres professions de services, le personnel soignant et les aides à domicile présentent le taux de décès associé à la Covid-19 le plus élevé (109,9 décès pour 100 000 hommes ; 107 décès) ;
- Chez les femmes, les taux de mortalité les plus élevés sont constatés parmi les professionnels exerçant comme opérateur de procédés, d'installations et de machines et dans les emplois de services, avec respectivement des taux de mortalité de 33,7 et 27,3 pour 100 000 femmes ;
- Les hommes et les femmes travaillant dans l'enseignement et l'éducation ont un taux de mortalité associée à la Covid-19 inférieur par rapport à la population générale de même âge et de même sexe : 18,4 décès pour 100,000 hommes (66 décès) et 9,8 décès pour 100,000 femmes (73 décès), comparativement à 31,4 et 16,8 décès pour 100,000 hommes et femmes respectivement.

Toutefois, aucune relation causale entre les décès et les professions ne peut être établie. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisqu'ils sont uniquement ajustés sur l'âge et le sexe et non sur d'autres facteurs tels que l'ethnie, le lieu de résidence, les facteurs socio-économiques.

Classifications du risque théorique d'exposition professionnelle au SARS-CoV-2

Plusieurs classifications du risque d'exposition professionnelle émanant de différents organismes ont été identifiées. Celles-ci sont fondées sur une appréciation du risque de contact étroit avec des personnes plus susceptibles d'être atteintes de la Covid-19, et/ou de contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus et/ou de contacts fréquents et étroits avec le grand public ou d'autres personnes (collègues), en particulier dans des lieux très fréquentés ou confinés.

Une classification des professions selon trois risques d'exposition au SARS-CoV-2 est proposée par l'Organisation mondiale de la santé (172) :

- Risque d'exposition faible : Le risque d'exposition faible correspond aux emplois ou tâches qui n'impliquent pas d'être fréquemment en contact étroit avec le grand public ou d'autres personnes. Les travailleurs de cette catégorie ont un minimum de contacts professionnels avec le public et d'autres collègues. Parmi ces travailleurs, on trouve les télétravailleurs (les travailleurs à domicile), les employés de bureau qui ne sont pas souvent en contact étroit avec d'autres personnes et les travailleurs qui assurent des services à distance ;
- Risque d'exposition moyen : Le risque d'exposition moyen correspond aux emplois ou tâches qui impliquent un contact fréquent et étroit avec le grand public ou d'autres personnes. Ce niveau de risque peut concerner les travailleurs qui sont souvent en contact étroit avec le public parce qu'ils travaillent dans des lieux très fréquentés (par exemple : marchés alimentaires, gares routières, transports publics et autres lieux où la distanciation physique d'au moins 1 mètre peut être difficile à respecter), ou parce qu'ils effectuent des tâches pour lesquelles ils doivent être fréquemment en contact étroit avec leurs collègues. Il peut aussi concerner les travailleurs qui sont souvent en contact avec des personnes qui reviennent de régions où il y a une transmission communautaire du virus. Parmi ces travailleurs, on trouve les personnels des commerces de détail, les livreurs à domicile, les personnels des établissements d'hébergement, les travailleurs du bâtiment, les policiers et le personnel de sécurité, le personnel des transports publics et le personnel du secteur de l'eau et de l'assainissement ;
- Risque d'exposition élevé : Le risque d'exposition élevé correspond aux emplois ou tâches impliquant un contact étroit avec des personnes plus susceptibles d'être atteintes de la Covid-19 et un contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus. Par exemple, le transport de cas avérés ou suspects de Covid-19 sans séparation entre le conducteur et les passagers, la prestation de services domestiques ou de soins à domicile aux personnes atteintes de Covid-19 et le contact avec des défunts dont on sait ou on soupçonne qu'ils étaient atteints de la Covid-19 au moment de leur décès. Les emplois qui peuvent relever de cette catégorie comprennent notamment les aides à domicile, les travailleurs sociaux, les prestataires de services de transport individuel et les livreurs à domicile, et les techniciens qui effectuent des réparations (plombiers, électriciens) au domicile des personnes atteintes de Covid-19, les professionnels des pompes funèbres.

L'agence gouvernementale fédérale nord-américaine *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) dont la mission est la prévention des blessures, maladies et décès dans le cadre professionnel, a également réalisé une classification des professions en quatre niveaux selon le risque d'exposition (173) :

- « faible risque », définit par des emplois qui ne nécessitent pas de contact étroit avec d'autres personnes (2 mètres pour un total de 15 minutes ou plus sur une période de 24 heures), qui comprennent, par exemple, les travailleurs à distance (c'est-à-dire ceux qui travaillent à domicile

pendant la pandémie), les travailleurs de bureau qui n'ont pas de contact étroit fréquent avec leurs collègues, les clients ou le public, les travailleurs du secteur de la santé qui ne fournissent que des services de télémedecine ;

- « risque moyen », définit par des emplois qui nécessitent un contact rapproché fréquent (à moins de 2 mètres pour un total de 15 minutes ou plus sur une période de 24 heures) ou un contact étroit avec d'autres personnes dans des espaces communautaires à l'extérieur ou dans des espaces bien ventilés qui comprennent, par exemple, les travailleurs ayant des espaces de travail étroits, ceux ayant des contacts fréquents avec le grand public, y compris les travailleurs dans les magasins de détail, les épiceries ou les supermarchés, les pharmacies, les services de transport, les services de maintien de l'ordre et d'intervention d'urgence, les restaurants et les bars, ou encore les personnes vivant dans des foyers de travailleurs temporaires (par exemple, les travailleurs agricoles) ou dans des logements collectifs similaires ;
- « haut risque », définit par des emplois avec un potentiel élevé d'exposition à des sources connues ou suspectées de SARS-CoV-2 qui comprennent, par exemple, le personnel de santé ou le personnel de nettoyage des établissements hospitaliers, les travailleurs du transport sanitaire, les travailleurs des pompes funèbres, ceux ayant des contacts fréquents ou étroits avec des collègues ou le grand public dans des conditions rapprochées à l'intérieur ou dans des espaces mal ventilés, y compris les travailleurs dans les magasins de détail, les épiceries ou les supermarchés, les pharmacies, les services de transport, les services de maintien de l'ordre et d'intervention d'urgence, les restaurants et les bars ;
- « très haut risque d'exposition », définit par des emplois à très fort potentiel d'exposition à des sources connues ou suspectées de SARS-CoV-2 au cours d'une procédure médicale, *post-mortem* ou en laboratoire qui comprennent, par exemple, les professions de santé (médecins, infirmiers, dentistes, ambulanciers, les techniciens médicaux d'urgence) qui effectuent des procédures génératrices d'aérosols (intubation, procédures d'induction de la toux, bronchoscopies, certains examens dentaires, ou prélèvement d'échantillons invasifs), les professionnels de laboratoire d'analyse biomédicales, les professionnels des morgues pratiquant des autopsies.

Les chercheurs de la *Vancouver School of Economics* (VSE) de l'université de la Colombie-Britannique ont développé un outil permettant de visualiser le risque de transmission de la Covid-19 par profession (174). L'indice de risque VSE est un indice de risque de transmission virale qui intègre différents facteurs tels que la proximité physique avec d'autres personnes, l'exposition aux maladies, le contact avec le public ou d'autres employés, le fait d'avoir des discussions face à face avec d'autres employés, le fait de donner de l'assistance et des soins, l'exposition à la météo, l'utilisation des transports en commun, le télétravail, l'habitation dans un logement surpeuplé ou encore le fait d'habiter avec un personnel de santé. Plus l'indice est élevé, plus le risque potentiel de transmission virale est élevé. D'après cet outil, le secteur de la santé est particulièrement à risque, le secteur de l'hébergement et de la restauration a également un indice de risque élevé et les hôtes et hôtesse de caisse font également partie des professions les plus à risque. Cet outil a cependant des limites : le risque présenté est un risque théorique basé sur les caractéristiques des emplois et des travailleurs et non sur les données des cas de Covid-19 et l'outil a été construit à partir des données de Statistique Canada qui ne sont pas forcément transposables.

Tableau 8. Tableau récapitulatif du risque théorique d'exposition professionnelle fondé sur une évaluation du risque de contact étroit avec des personnes plus susceptibles d'être atteintes de la COVID-19, et/ou de contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus et/ou des contacts fréquents et étroits avec le grand public ou d'autres personnes*

Risque d'exposition	Secteurs / Emplois identifiés
Élevé	- Secteur de la santé et du médico-social (personnels de santé ; agents hospitaliers ; brancardiers ; travailleurs sociaux ; personnels d'EHPAD ; prestataires de services à domicile) - Secteur funéraire
Modéré	- Secteur de l'agro-alimentaire - Secteur du transport public - Secteur du transport privé - Secteur de la sécurité - Secteur du commerce - Secteur du bâtiment - Secteur de l'industrie - Secteur de la livraison - Secteur de l'hébergement et de la restauration - Secteur de l'eau et de l'assainissement
Faible	- Secteur administratif : • Professions intermédiaires administratives de la fonction publique • Professions administratives d'entreprise - Les télétravailleurs - Les travailleurs assurant des services à distance

*Classification à titre indicatif établie à l'aide des classifications réalisées par différents organismes (OMS, OSHA)

Au total, les données sur le risque d'infection au SARS-CoV-2 au sein de différentes professions (hors professionnels de santé et du médico-social) demeurent limitées. A partir des classifications basées sur le risque théorique d'exposition du fait de contacts étroits avec des personnes plus susceptibles d'être infectées par le SARS-CoV-2, et/ou de contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus et/ou de contacts fréquents et étroits avec le grand public, certaines professions dites de « première ligne » en contact fréquent et étroit avec le public pourraient être considérées comme à plus grand risque d'exposition tels le secteur agro-alimentaire, le secteur des transports ou encore les professionnels de sécurité, de police et de secours. Au-delà de ces classifications, il est difficile d'étayer le risque de contamination par le SARS-CoV-2 en milieu professionnel.

2.2.3. Vaccination des professionnels dans les recommandations internationales

Dans le contexte d'une disponibilité limitée des doses vaccinales, des recommandations sur la priorisation des populations à vacciner ont été établies. Tout en prenant en compte les personnes les plus vulnérables, différents pays ont également considéré certaines professions comme devant bénéficier prioritairement de la vaccination, notamment :

- Aux Etats-Unis, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (175) préconisent de vacciner par ordre de priorité les professionnels de santé lors de la phase 1a dès les premières

doses disponibles, puis, dans la phase 1b, les professions « essentielles » de première ligne des (pompiers, policiers, agents pénitentiers, travailleurs du secteur alimentaire et de l'agriculture, travailleurs du service postal, de l'industrie, du transport public, et de l'éducation), puis, dans la phase 1c, les autres professions « essentielles » (secteur du transport et de la logistique, de la restauration, du bâtiment, des finances, de la technologie et des communications, de l'énergie, du droit, des médias, de la sécurité et de la santé publique) ;

- Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande (176), en parallèle des personnes vulnérables, de vacciner en priorité dans la phase 1 de leur stratégie vaccinale, les personnels de santé (en contact direct avec les patients), puis dans la phase 2 les personnels de santé non concernés par la phase 1, et les travailleurs dits « essentiels » (par exemple les policiers, les pompiers, et les professionnels du secteur de l'agro-alimentaire) ;
- Au Royaume-Uni, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) recommande, dans leur prochaine phase de vaccination, après avoir vacciné les personnes de plus de 50 ans à risque (177), de cibler les personnes à haut risque d'exposition et/ou celles qui travaillent dans les domaines clés du service public (telles que les militaires, le service judiciaire, l'éducation, le transport public et les fonctionnaires essentiels) ;
- En Allemagne, le *Robert Koch Institut* (RKI) recommande de vacciner dans la phase 1 de leur stratégie vaccinale (73) : les personnels de santé en contact avec les personnes vulnérables, le personnel de santé réalisant des soins ambulatoires et hospitaliers pour les personnes âgées, ainsi que le personnel travaillant en EHPAD en contact avec les résidents ; puis dans la phase 2, le personnel de santé à risque élevé d'exposition et ceux travaillant dans les soins ambulatoires et hospitaliers des personnes atteintes de démence ou de troubles mentaux ; puis dans la phase 3, les travailleurs des hébergements collectifs ; dans la phase 4, les enseignants et les éducateurs ; et enfin dans la phase 5, le personnel occupant les postes clés du gouvernement, les professions du commerce, les professions de la sécurité publique à risque d'exposition accru et les groupes professionnels des infrastructures essentielles.

Conclusions sur les facteurs de risque d'exposition et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

La revue des facteurs de risque d'exposition en secteur professionnel à partir des données françaises et internationales, permet de confirmer, en l'état actuel des données disponibles, comme professionnels les plus à risque d'exposition sont les professionnels de santé⁶, les agents de service hospitaliers, les travailleurs sociaux ainsi que les professionnels du secteur des services d'aide à la personne susceptibles d'accueillir et d'être en contact avec des personnes infectées par le SARS-CoV-2.

En revanche, les données sur les autres professions restent limitées. L'OMS et l'OSHA ont néanmoins proposé une classification des professionnels basée sur une évaluation du risque théorique de contact étroit avec des personnes plus susceptibles d'être atteintes de la COVID-19, et/ou de contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus et/ou des contacts fréquents et étroits avec le grand public ou d'autres personnes (collègues), en particulier dans des lieux très fréquentés ou confinés. Sur cette base, certaines professions dites de « première ligne » en contact fréquent et étroit avec le public pourraient être considérées comme à plus grand risque

⁶ Les professions de la santé : les professions médicales, les professions de la pharmacie et de la physique médicale et les professions d'auxiliaires médicaux <https://www.vie-publique.fr/fiches/37855-categorie-de-professionnels-de-sante-code-se-la-sante-publique>

d'exposition tels le secteur agro-alimentaire, le secteur des transports ou encore les professionnels de sécurité, de police et de secours.

Toutefois, très peu de données sur les contaminations en secteur professionnel sont disponibles.

Par ailleurs, aucun élément ne permet de considérer un risque accru d'hospitalisation et de décès liés à la Covid-19 en lien avec des activités professionnelles.

3. Rôle des inégalités socio-économiques face à l'épidémie Covid-19

La revue précédemment menée permet, à partir des études nord-américaines et britanniques, de considérer que les facteurs socio-économiques et la précarité influencent le risque d'infection par le Sars-Cov-2 et potentiellement aussi le risque de forme grave de Covid-19, mais leur importance en France reste à mieux documenter.

Facteurs de risque accru d'infection

Les inégalités socio-économiques jouent un rôle dans la prévalence de comorbidités ; les populations défavorisées présentent plus fréquemment certaines pathologies chroniques. D'autres facteurs jouent également un rôle dans le risque accru d'infection, tels que :

- l'appartenance à une minorité ethnique (communautés hispanique ou afro-américaine) qui est à nouveau identifiée comme un facteur de risque d'infection dans la revue systématique de Mackey *et al.* (178), l'étude d'Ogedegbe *et al.* (179) et l'étude de Figueiredo Costa *et al.* (180). Les études nuancent cependant cette interprétation en précisant que l'incidence accrue de l'infection parmi ces communautés pourrait être corrélée avec le fait que les travailleurs dits « essentiels » appartiennent majoritairement à ces deux communautés ;
- le surpeuplement des foyers : l'étude française transversale publiée par Roederer *et al.* (181), montre que la séropositivité est indépendamment associée au surpeuplement de forte densité (plus de 5 personnes à partager la même chambre, salle de bain ou cuisine) (OR = 3,4 [IC₉₅ % : 1,7-6,9 ; p < 0,0001]). Dans l'étude, la séroprévalence est de 88,7 % [IC₉₅ % : 81,8-93,3] dans les résidences de travailleurs et de 50,5 % [IC₉₅ % : 46,3-54,7] dans les hébergements d'urgence. Le risque d'infection lié au surpeuplement était également retrouvé dans l'étude nord-américaine de Karb *et al.* (182) ;
- ou encore la difficulté voire l'impossibilité d'appliquer les règles de distanciation physique dans certains milieux spécifiques tels que le milieu carcéral et les logements pour travailleurs migrants (183-185).

Une étude française transversale de Longchamps *et al.* (186), menée dans des centres d'hébergement, a trouvé un bon niveau de connaissances et un bon niveau de pratiques relatives à la prévention de la Covid-19 qui peut s'expliquer par les actions de sensibilisation des travailleurs sociaux en France tant sur l'application des mesures barrières que sur l'importance de la prise en charge.

Peu de données françaises sont disponibles, à l'heure actuelle, pour établir l'influence des inégalités socio-économiques sur le risque d'infection par le SARS-CoV-2.

Facteurs de risque de formes graves de la Covid-19

L'importance jouée par les facteurs socio-économiques dans la survenue de formes graves de la Covid-19 est toujours peu étudiée. Les nouvelles études nord-américaines, après ajustement multiple sur la présence de comorbidités et des facteurs de risque d'infection, nuancent contrairement aux premières études, le risque de formes graves chez certaines minorités (africaine et afro-américaine), notamment dans l'étude rétrospective d'Ogedegbe *et al.* (179).

Les différents rapports décrivant l'influence des inégalités sociales face à la Covid-19 en France pendant la première vague sont toujours d'actualité, les études écologiques rapportaient :

- Une sur-mortalité chez les personnes d'origine étrangère (notamment africaine) ; la différence étant plus prononcée dans les communes de grande densité de population (187) ;
- Une corrélation entre le surpeuplement et la mortalité à l'échelle des communes (188) ;
- Au niveau de la région Ile-de-France, une plus forte surmortalité pendant la première vague de la Covid-19 dans les départements ou quartiers défavorisés (189) ;
- Une plus forte prévalence des facteurs de risque pour une infection et pour une forme grave au sein des populations défavorisées (190).

L'étude française (5), conduite par le GIS EPI-PHARE (ANSM/CNAM), a établi une augmentation constante de risque d'hospitalisation pour Covid-19 et de décès en milieu hospitalier avec l'indice de défavorisation sociale. Cet indicateur est basé à l'échelle de la ville 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 active.

Les individus dans le quintile des plus défavorisés présentaient une augmentation du risque d'hospitalisation pour Covid-19 de 45 % (HRa = 1,45 [IC₉₅ % : 1,42-1,48]) et une augmentation du risque de décès de 38 % (HRa = 1,38 [IC₉₅ % : 1,31-1,45]) en comparaison au quintile des moins défavorisés. L'association entre indice de défavorisation et risque de développement d'une forme sévère de Covid-19 était importante chez les patients de moins de 80 ans avec un risque de décès multiplié par deux après ajustement entre zone la plus défavorisée *versus* moins défavorisée (HRa = 1,99 [IC₉₅ % : 1,84 – 2,16]) alors que le rapport des risques était proche de 1 chez les 80 ans et plus.

Compte tenu des nouvelles études disponibles, il peut être établi :

- Une corrélation entre le surpeuplement et un risque accru d'infection au Sars-CoV-2 ;
- Une corrélation entre l'indice de défavorisation et le risque accru de décès associés à la Covid-19.

Parmi les recommandations internationales sur la priorisation des populations à vacciner citées précédemment, certaines ont inclus des populations considérées comme vulnérables en raison de critères sociaux-économiques dans leur stratégie vaccinale, notamment :

- En Allemagne, le *Robert Koch Institut* (RKI) recommande dans la phase 3 de sa stratégie vaccinale, de vacciner les résidents des logements collectifs et dans la phase 4, de vacciner les personnes aux conditions de travail et/ou de vie précaires (73) ;
- Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande, en parallèle des personnes vulnérables, de vacciner en priorité dans la phase 1, les adultes dans les communautés autochtones où l'infection peut avoir des conséquences disproportionnées, puis dans la phase 2 de leur stratégie vaccinale, les résidents et personnel de tous les autres milieux collectifs (par exemple : les logements pour travailleurs migrants, les établissements pénitentiaires, les camps de réfugiés) (176).

Conclusions sur les inégalités socio-économiques et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

La revue de la littérature permet, en l'état actuel des données disponibles, de considérer que les facteurs socio-économiques et la précarité influencent le risque d'infection par le SARS-CoV-2 et potentiellement aussi le risque de forme grave de Covid-19. Cependant, leur importance en France reste à mieux documenter. Le lien entre les professions dites de « première ligne » et les inégalités

socio-économiques est fortement suggéré dans les études internationales et nécessiterait des études plus approfondies, notamment en France.

L'application des mesures barrières et la distanciation physique sont plus difficiles à respecter dans certains environnements et certaines conditions de vie favorisent la transmission (milieu clos, forte promiscuité, conditions de température ou d'humidité). C'est dans ce contexte que les communautés vulnérables (personnes sans domicile fixe ou migrants), les établissements pénitentiaires et les établissements sociaux d'hébergement et d'insertion apparaissent comme les structures où le potentiel de transmission/diffusion et d'évolution défavorable est jugé de criticité élevée.

4. Recommandations sur la priorisation des personnes à vacciner

4.1. Recommandations étrangères

Les recommandations étrangères sur la priorisation des personnes à vacciner ont été synthétisées dans le précédent avis de la HAS du 30 novembre dernier (1). Depuis cette date, les avis ou actualisations d'avis suivants concernant les groupes de personnes à vacciner en priorité à l'étranger ont été identifiés.

Etats-Unis

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) aux Etats-Unis, a révisé le 1^{er} décembre 2020, les priorités suivantes durant la phase critique d'approvisionnement où les doses ne couvrent pas les besoins (191) :

- Phase 1a : professionnels de santé, et les résidents des établissements de soins de longue durée ;
- Phase 1b : personnes âgées de ≥ 75 ans et travailleurs essentiels de première ligne qui ne dispensent pas de soins de santé ;
- Phase 1c : personnes âgées de 65 à 74 ans, personnes âgées de 16 à 64 ans présentant des conditions médicales à haut risque et travailleurs essentiels non inclus dans la phase 1b ;
- Phase 2 : toutes les personnes âgées de ≥ 16 ans dont la vaccination n'a pas été précédemment recommandée.

Canada

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada, a présenté des orientations sur l'administration prioritaire efficace et équitable des premières doses de vaccin contre la COVID-19, et l'établissement de la séquence des populations à immuniser en priorité dans ses récentes orientations afin d'aider à la planification de l'attribution des premiers programmes d'immunisation contre la COVID-19 (176, 192). Ces recommandations visent à atteindre l'objectif du Canada en matière de réponse à la pandémie : « Réduire au minimum le risque de maladie grave et de décès en général tout en atténuant les perturbations sociales pouvant être subies par la population par suite de la pandémie de Covid-19 ».

Tableau 9 : Groupes concernés par la vaccination prioritaire COVID-19 au Canada

Niveau	Groupes de personnes
Phase 1	Le CCNI recommande que les doses initiales de vaccins autorisés contre la Covid-19 soient proposées aux personnes sans contre-indications dans les populations suivantes : – Résidents et personnel des milieux de vie collectifs qui fournissent des soins aux personnes âgées – Adultes de 70 ans et plus, en commençant par les adultes de 80 ans et plus, puis en diminuant la limite d'âge par tranches de 5 ans jusqu'à 70 ans au fur et à mesure de l'approvisionnement – Travailleurs de la santé (y compris tous ceux qui travaillent dans les milieux de soins de santé et les préposés aux services de soutien à la personne dont le travail requiert un contact direct avec les patients) – Adultes dans les communautés autochtones où l'infection peut avoir des conséquences disproportionnées
Phase 2	Le CCNI recommande qu'à mesure que des stocks supplémentaires de vaccins contre la Covid-19 seront disponibles et qu'ils seront suffisants pour vacciner les populations susmentionnées, les vaccins autorisés contre la Covid-19 doivent être proposés aux personnes sans contre-indications dans les populations suivantes : – Travailleurs de la santé non compris dans le déploiement initial – Résidents et personnel de tous les autres milieux de vie collectifs (par exemple : logements pour travailleurs migrants, établissements pénitentiaires, refuges pour les personnes itinérantes) – Travailleurs essentiels

Allemagne

Le *Robert Koch Institut* (RKI) a établi le 17 décembre 2020 (72), le plan de priorisation des personnes à vacciner qu'il a actualisé le 29 janvier 2021 (73) :

Tableau 10 : Plan d'étapes et groupes concernés par la vaccination prioritaire Covid-19 en Allemagne

Niveau	Groupes de personnes
1	– Résidents des maisons de repos et de soins pour personnes âgées – Personnes âgées ≥ 80 ans – Le personnel présentant un risque particulièrement élevé d'exposition dans les établissements médicaux* – Personnel des établissements médicaux en contact étroit avec les groupes vulnérables* – Personnel infirmier dans le cadre des soins ambulatoires et hospitaliers aux personnes âgées – Autres travailleurs des maisons de retraite et des établissements de soins pour personnes âgées en contact avec les résidents
2	– Personnes âgées de ≥ 75-79 ans – Personnel à haut risque d'exposition dans les établissements médicaux* – Personnes en institution souffrant de démence ou de déficience intellectuelle – Personnes travaillant dans le domaine des soins ambulatoires ou hospitaliers auprès des personnes atteintes de démence ou de retard mental – Personnes ayant un syndrome de Down (trisomie 21)
3	– Personnes âgées de 70-74 ans

Niveau	Groupes de personnes
	- Personnes ayant une maladie préexistante à haut risque (transplantation d'organe, hématologie maligne active, maladie hématologique, tumeur solide avancée, cancer en rémission, maladies tumorales dans le cadre de l'approche systémique actuelle, personne sous traitement anti-cancéreux (excepté les monothérapies anti-hormonales), les maladies pulmonaires interstitielles, les troubles psychiatriques (trouble bipolaire, schizophrénie et dépression majeure), la démence, diabète avec une HbA1c $\geq 5,8$ mmol/l, ou $\geq 7,5$ %, la BPCO et d'autres maladies pulmonaires graves similaires, maladies pulmonaires, obésité (IMC > 30 kg/m²), maladie chronique du foie, dont la cirrhose, maladie rénale chronique) - Résidents et personnes travaillant dans des établissements d'hébergement collectif - Contacts étroits des femmes enceintes - Personnes de contact étroit ou soignants de personnes à haut risque - Personnel présentant un risque modéré d'exposition dans les établissements médicaux* et occupant des postes particulièrement importants pour l'entretien des infrastructures hospitalières - Sous-secteurs de l'ÖGD
4	- Personnes âgées ≥ 65-69 ans - Personnes présentant des conditions préexistantes à risque accru (diabète avec HbA1c $< 5,8$ mmol/l ou $< 7,5$ %, arythmie/fibrillation auriculaire, coronaropathie, insuffisance cardiaque, infection par le VIH, maladies auto-immunes, cancer en rémission sans traitement, hypertension artérielle, rhumatologie, asthme, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladies cérébrovasculaires/apoplexie et autres maladies neurologiques chroniques) et leurs contacts les plus proches - Personnel présentant un faible risque d'exposition dans les établissements médicaux*. - Enseignants - Éducateurs - Personnes ayant des conditions de travail et/ou de vie précaires
5	- Personnes âgées de 60-64 ans - Personnel occupant des postes clés dans les gouvernements des États fédérés et fédéral - Salariés du commerce de détail - Les agents de maintenance de la sécurité publique courant un risque accru d'exposition - Groupes professionnels des infrastructures critiques
6	Toutes les autres personnes âgées de moins de 60 ans

Dans l'avis de décembre, les personnes atteintes du syndrome de Down ont été priorisées au niveau 2 parce que leur risque de mortalité était plus élevé que celui des personnes atteintes d'autres affections préexistantes et similaire à celui des personnes âgées de 75-79 ans (HR = 10,4). Les personnes atteintes de conditions préexistantes associées à un risque de mortalité élevé (OR $> 1,5$) ont été priorisées au niveau 3. Ces groupes comprennent les personnes présentant les affections préexistantes suivantes : transplantation d'organe, obésité (IMC > 30 kg/m²), maladie rénale chronique (72). Les personnes présentant un risque modérément accru de mortalité (OR ou HR $\leq 1,5$) ont été priorisées au niveau 4 (72). Il s'agit des personnes présentant les affections préexistantes suivantes : maladie psychiatrique (trouble bipolaire, schizophrénie et dépression majeure), maladie chronique du foie, immunodépression, diabète, fibrillation auriculaire, infection par le VIH, coronaropathie, maladie cérébrovasculaire/apoplexie, maladie auto-immune, BPCO, cancer, hypertension artérielle, maladie rhumatologique, asthme.

Dans une mise à jour publiée le 29 janvier 2021 (73), les personnes atteintes des conditions préexistantes à haut risque de formes graves sont les suivantes : état consécutif à une transplantation d'organe, les maladies hématologiques malignes actives, les tumeurs solides avancées, les maladies tumorales qui ne sont pas en rémission, ainsi que les maladies tumorales dans le cadre de l'approche systémique actuelle (excepté la monothérapie exclusivement anti-hormonale), les maladies pulmonaires interstitielles, les troubles psychiatriques (trouble bipolaire, schizophrénie et dépression majeure), la démence, diabète sucré avec une HbA1c $\geq 5,8$ mmol/l ou $\geq 7,5$ %, la BPCO et d'autres

maladies pulmonaires graves similaires, obésité (IMC > 30 kg/m²), maladie chronique du foie, dont la cirrhose, maladie rénale chronique. Dans cette mise à jour (73), les personnes présentant une condition préexistante à risque modéré de forme grave sont les suivantes : diabète avec HbA1c < 5,8 mmol/l ou < 7,5 %, arythmie/fibrillation auriculaire, coronaropathie, insuffisance cardiaque, infection par le VIH, maladies auto-immunes, cancer en rémission sans traitement, hypertension artérielle, maladies rhumatologiques, asthme bronchique, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies cérébrovasculaires/apoplexie et d'autres maladies neurologiques chroniques) et leurs contacts les plus proches.

Royaume-Uni

Le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a actualisé son avis le 30 décembre 2020 (177) sur la priorisation des personnes à vacciner.

Il recommande que les premières priorités du programme de vaccination Covid-19 soient la prévention de la mortalité et le maintien des systèmes de santé et d'aide sociale. Comme le risque de mortalité lié à la Covid-19 augmente avec l'âge, la priorité est principalement basée sur l'âge. L'ordre de priorité pour chaque groupe de la population correspond aux données sur le nombre de personnes qui devraient être vaccinées pour éviter un décès, estimé à partir des données britanniques obtenues entre mars et juin 2020.

Phases	
1	Tous les résidents d'établissements de soins pour personnes âgées et leurs aidants
2	Toutes les personnes de 80 ans et plus Agents de santé et d'aide sociale de première ligne
3	Toutes les personnes de 75 ans et plus
4	Toutes les personnes de 70 ans et plus Personnes extrêmement vulnérables sur le plan clinique*
5	Toutes les personnes de 65 ans et plus
6	Toutes les personnes de 16 ans** à 64 ans ayant des problèmes de santé sous-jacents qui les exposent à un risque accru de maladie grave et de mortalité***
7	Toutes les personnes de 60 ans et plus
8	Toutes les personnes de 55 ans et plus
9	Toutes les personnes de 50 ans et plus

*Les personnes extrêmement vulnérables sur le plan clinique sont décrites ci-après. Ces conseils de vaccination n'incluent pas les femmes enceintes, ni les personnes de moins de 16 ans.

**Le vaccin Pfizer-BioNTech est autorisé chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Le vaccin AstraZeneca n'est autorisé que pour les personnes âgées de 18 ans et plus.

*** Cela inclut également les personnes qui perçoivent une allocation pour les personnes assurant les soins, ou celles qui sont les principaux soignants d'une personne âgée ou handicapée dont le bien-être peut être menacé si la personne assurant les soins tombe malade.

L'ensemble de ces groupes représente environ 99 % de la mortalité évitable liée à la Covid-19.

Le JCVI considère qu'un programme basé sur l'âge permettra probablement d'accélérer la mise en œuvre et d'améliorer la participation des personnes les plus à risque.

La phase suivante du programme de vaccination aura pour objectif une nouvelle réduction des hospitalisations et une vaccination ciblée des personnes à haut risque d'exposition et/ou de celles qui fournissent des services publics clés. Au fur et à mesure que la première phase du programme sera mise en œuvre au Royaume-Uni, des données supplémentaires seront disponibles sur la sécurité et l'efficacité des vaccins Covid-19. Ces données serviront de base pour envisager la vaccination dans les groupes qui présentent un risque de mortalité moins élevé du fait de la Covid-19. Le Comité est actuellement d'avis que la deuxième phase de la vaccination pourrait être axée sur la prévention de l'hospitalisation.

Les personnes considérées comme cliniquement extrêmement vulnérables sur le plan clinique sont les personnes souffrant d'une ou de plusieurs des affections énumérées ci-dessous, ou les personnes dont le médecin estime, selon son jugement clinique, qu'elles présentent un risque plus élevé de contracter une maladie grave en cas d'infection par le SARS-CoV-2. Il s'agit des personnes suivantes :

- les receveurs de greffes d'organes solides ;
- les personnes atteintes de cancers spécifiques :
 - les personnes atteintes d'un cancer qui suivent une chimiothérapie active ;
 - les personnes atteintes d'un cancer du poumon qui subissent une radiothérapie radicale ;
 - les personnes atteintes d'hémopathie maligne ou de cancer de la moelle osseuse tels que la leucémie, le lymphome ou le myélome, quel que soit le stade de leur traitement ;
 - les personnes suivant une immunothérapie ou d'autres traitements continus à base d'anticorps contre le cancer ;
 - les personnes qui suivent d'autres traitements ciblés contre le cancer susceptibles d'affecter le système immunitaire, comme les inhibiteurs de la protéine kinase ou les inhibiteurs PARP ;
 - les personnes qui ont eu une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches au cours des six derniers mois ou qui sont sous traitement immunosuppresseur.
- les personnes atteintes de maladies respiratoires graves, notamment : mucoviscidose, asthme grave et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ;
- les personnes ayant une maladie rare qui augmente considérablement le risque d'infection (telle que le déficit immunitaire combiné sévère, la drépanocytose homozygote) ;
- les personnes qui suivent un traitement immunosuppresseur et dont le risque de contracter une infection est augmenté de manière significative ;
- les personnes ayant une pathologie splénique, comme par exemple une splénectomie (ablation de la rate) ;
- les adultes présentant un syndrome de Down ;
- les adultes sous dialyse rénale ou souffrant d'une maladie rénale chronique (stade 5) ;
- les femmes enceintes ayant une pathologie cardiaque sévère, congénitale ou acquise ;
- les personnes qui sont classées comme cliniquement vulnérables, sur la base d'un jugement clinique et d'une évaluation de leurs besoins médicaux (les médecins généralistes et les cliniciens des hôpitaux ont reçu des conseils pour soutenir ces décisions).

Suisse

Le 15/12/2020, la Commission fédérale pour les vaccinations en collaboration avec l'OFSP, a établi les objectifs du programme de vaccination qui vise à :

- réduire les formes sévères de la maladie et les décès ;
- assurer l'approvisionnement en soins ;
- limiter les effets négatifs de la pandémie de coronavirus sur les plans sanitaire, psychique, social et économique.

Selon la stratégie vaccinale, la vaccination contre la Covid-19 est prévue pour les groupes cibles suivants (193) :

- groupe cible 1 : les personnes vulnérables.

Il est nécessaire d'affiner encore les priorités dans ce groupe, étant donné le nombre insuffisant de doses dans la première phase de vaccination.

Les personnes suivantes sont d'abord vaccinées :

- les personnes à partir de 75 ans ;
- les personnes avec une maladie chronique impliquant les risques les plus élevés, indépendamment de leur âge ;
- les personnes résidant dans une maison de retraite ou un EMS (établissement médico-social).
Le personnel qui est en contact avec ces personnes a aussi la possibilité de se faire vacciner.

Suivront :

- les personnes âgées de 65 à 74 ans ;
- les personnes âgées de moins de 65 ans et les personnes ayant une maladie chronique et non encore vaccinées.

Après les personnes vulnérables, le vaccin sera administré aux autres groupes cibles dans l'ordre suivant :

- groupe cible 2 : le personnel de santé en contact avec des patients et le personnel accompagnant les personnes vulnérables ;

- groupe cible 3 : les personnes ayant un contact étroit (vivant dans le même ménage) avec des personnes vulnérables ;

- groupe cible 4 : les personnes dans les institutions communautaires avec un risque d'infection et un potentiel de flambée (par exemple : établissements pour personnes handicapées).

Lorsque le nombre de doses disponibles sera suffisant, une vaccination sera aussi envisageable pour tous les adultes n'appartenant pas aux groupes cibles 1 à 4.

La vaccination des enfants n'est pas prévue pour l'instant. Les données scientifiques font encore défaut pour ces groupes d'âge.

Israël

En Israël, premier pays à avoir lancé une campagne de vaccination massive, les priorités suivantes ont été communiquées par le gouvernement (194) :

Au cours de la **phase A**, le personnel de santé sera vacciné dans l'ordre indiqué ci-dessous :

- hôpitaux ;
- Kupoth Holim, cliniques privées et cabinets de dentistes ;
- hôpitaux gériatriques et psychiatriques ;
- étudiants en soins infirmiers et en médecine dans le cadre de tournées cliniques ;
- MDA (*Maguen David Adom*) et organisations de sauvetage ;
- institutions de protection des pères et des mères et institutions d'aide sociale pour les personnes dépendantes et leurs aidants.

Puis expansion de la phase A aux personnes âgées de 60 ans ou plus, sous la responsabilité de Kupoth Holim.

Phase B - Élargissement du cercle des vaccins pour l'ensemble de la population dans l'ordre suivant :

- Poursuite de la vaccination des groupes à risque : diabète, obésité morbide, BPCO, hypertension, patients souffrant d'immunosuppression, receveurs de greffes d'organes, patients hématologiques et autres. Pour le groupe des patients immunodéprimés, les membres de la famille doivent être inclus en priorité.
- Les groupes fortement exposés tels que les enseignants, les éducateurs de maternelle, les travailleurs sociaux, les prisons, les prisonniers et les gardiens de prison.
- Les FDI et les organes de sécurité recevront une allocation conformément à un plan de vaccination qui sera présenté au ministère.

Ensuite la vaccination sera ouverte à l'ensemble de la population comme prévu par le Kupoth Holim.

Les populations suivantes ne seront pas vaccinées pour le moment :

- les enfants et les jeunes jusqu'à l'âge de 16 ans ;
- les personnes en rémission ;
- femmes enceintes et allaitantes ou ayant un projet de grossesse ;
- personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves ou de choc anaphylactique.

4.2. Positions des collèges professionnels, sociétés savantes et associations en France sur la vaccination

Les positions des sociétés savantes sur la stratégie de priorisation du gouvernement et leur recommandation sur la vaccination contre la COVID-19 sont synthétisées ci-après par ordre alphabétique :

- L'Académie nationale de médecine (195) recommande de ne pas interrompre ou relâcher la prise en charge thérapeutique des PVVIH (personnes vivant avec le VIH) pendant la pandémie de Covid-19 et de maintenir l'accessibilité des Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic, d'inclure les PVVIH parmi les populations vulnérables devant bénéficier dès que possible de la vaccination, sans considération d'âge, de confier l'indication et le suivi de cette vaccination au médecin référent et de réaliser les études cliniques permettant de mieux connaître l'efficacité et l'innocuité des vaccins anti-SARS-CoV-2 en fonction du déficit immunitaire des patients ;
- L'Association française d'étude et de recherche sur l'obésité (AFERO) (196) demande en urgence à ce que l'obésité, pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19, figure dans la liste des pathologies prioritaires pour la vaccination. Elle recommande vivement aux

personnes en situation d'obésité de se faire vacciner contre la Covid-19 et invite les médecins généralistes à prescrire la vaccination chez ces personnes ;

- L'association Vaincre la Mucoviscidose et la filière muco-CFTR (197) conseillent aux patients de plus de 16 ans concernés et volontaires pour la vaccination de se rapprocher de leur CRCM et d'échanger rapidement avec leur médecin référent afin de discuter de l'intérêt d'une vaccination dès que possible ;
- Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) recommande que les femmes enceintes comme celles désirant concevoir, en particulier par aide médicale à la procréation, devraient se voir offrir la vaccination SARS-CoV-2 de manière prioritaire (198) ;
- Pour la filière FAI2R sont prioritaires à la vaccination (199) : les patients atteints de maladies auto-immunes systémiques rares (lupus systémique, sclérodémie systémique, syndrome de *Gougerot-Sjögren* primitif, vascularites, myosites...) ;
 - sous ou qui vont recevoir une corticothérapie à forte dose de manière prolongée (≥ 10 mg d'équivalent de prednisone sur le long cours en modulant l'indication de la vaccination selon les facteurs de risque individuels associés) ;
 - sous ou qui vont recevoir des immunosuppresseurs ou du rituximab.
- La Fédération française d'allergologie déclare qu'on peut désormais vacciner avec le vaccin Pfizer/BioNTech les patients qui présentent une allergie médicamenteuse ou alimentaire grave (200). Cependant, le vaccin reste contre-indiqué chez les patients qui ont une histoire clinique d'allergie vis-à-vis des ingrédients contenus dans le vaccin Pfizer/BioNTech ou qui ont présenté une réaction anaphylactique lors de la première dose du vaccin ;
- L'Institut national du cancer, chez les personnes de plus de 16 ans, considère (201) :
 - parmi les cancers hématologiques comme ultra-prioritaires : les patients ayant reçu une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques, selon recommandations de la société savante, les patients traités pour une hémopathie aigüe dès lors qu'ils ne nécessitent pas une hospitalisation prolongée, les patients traités pour un myélome multiple, un lymphome, une leucémie lymphoïde chronique, et plus particulièrement en première et deuxième ligne et les patients qui viennent d'être diagnostiqués ;
 - concernant les patients recevant des anti-CD20 l'application du principe de précaution plaide pour leur vaccination sous réserve de l'information des patients, de décaler l'injection d'anti-CD20 à la deuxième ou troisième cure de traitement et d'inclure prioritairement ces patients dans les essais cliniques et cohortes en cours ;
 - parmi les tumeurs solides comme ultra-prioritaires : les patients dont les traitements sont entrepris à visée curative, les patients en traitement actif par chimiothérapie ou immunothérapie pour une tumeur broncho-pulmonaire, les patients recevant une radiothérapie pour une tumeur intra-thoracique primitive ou avec un large volume d'irradiation risquant d'entraîner une immunosuppression intense ;
- La Société française d'HTA, le Comité français de lutte contre l'HTA, la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle et le Club des jeunes hypertensiologues se mobilisent en faveur de la vaccination contre le SARS CoV-2 des patients qui ont une hypertension artérielle compliquée (202). La population des hypertendus est plus à risque de développer une forme grave en cas d'infection par le virus du SARS CoV-2, en particulier lorsque l'hypertension est compliquée ;
- La Société française de lutte contre le sida (SFLS) et le TRT-5 CHV demandent que les personnes vivant avec le VIH et immunodéprimées soient elles aussi priorisées dans le programme de vaccination contre la Covid-19 (203) ;

- La Société française de pédiatrie (SFP) et les sociétés savantes affiliées ont émis un avis sur l'indication de cette vaccination parmi la population pédiatrique (204) :
- à ce jour, cette vaccination n'apparaît pas comme nécessaire chez l'enfant en population générale ;
- cependant, un très petit nombre d'enfants à très haut risque de Covid-19 sévère, pourrait être vacciné selon le même schéma que les adultes, dès que possible, malgré l'absence d'AMM (patients atteints de mutations de AIRE [polyendocrinopathie auto-immune, APECED] avec autoanticorps-interféron de type I, déficits immunitaires spécifiques de la voie de l'interféron de type I [insuffisance de la réponse antivirale médiée par l'interféron de type I], prédisposition génétique aux encéphalopathies virales) ;
- concernant les autres enfants potentiellement à haut risque de Covid-19 sévère, plus nombreux, identifiés par les sociétés savantes pédiatriques et les centres de référence de maladie rare, les mesures barrières doivent être scrupuleusement respectées et ils pourraient être prioritaires pour la vaccination dès que des données scientifiques seront disponibles. La vaccination de leur entourage sera à évaluer en fonction des données de réduction de la transmissibilité que pourraient conférer les vaccins ;
- La Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), pour les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), recommande une vaccination immédiate pour les patients à plus de 3 mois de leur allogreffe de CSH et à moins de 3 ans de leur allogreffe, pour les patients à plus de 3 ans de leur greffe et recevant encore des immunosuppresseurs par voie générale ou âgés de plus de 50 ans ou avec comorbidités (205)⁷ ;
- La Société francophone de transplantation (SFT) et la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT) recommandent fortement de proposer au plus tôt la vaccination contre la Covid-19 aux patients transplantés d'organes solides, particulièrement exposés aux formes graves de Covid-19 (206). Etant donné le risque encouru de forme grave de la maladie et la forte mortalité par rapport à la population générale, la SFT et la SFNDT recommandent la vaccination de tout patient déjà transplanté, dans la mesure du possible en milieu hospitalier, permettant d'assurer la visite réglementaire avec approbation du patient, un bon encadrement sécuritaire et d'organiser la surveillance ultérieure de l'efficacité et de la tolérance de la vaccination avec une surveillance immunologique. Pour les transplantations récentes, il sera conseillé de procéder à la vaccination dans un délai d'au moins un mois et 3 à 6 mois pour les patients ayant reçu des agents déplétant les lymphocytes T ou B. Pour les patients en attente de transplantation, la SFT et la SFNDT recommandent la même stratégie vaccinale, avec l'objectif d'être protégé au moment de la transplantation. Pour les transplantations à partir de donneur vivant apparenté, le donneur devra aussi bénéficier de la vaccination. Une attention particulière devra être portée au cas par cas aux patients avec des allergies et une contre-indication au vaccin sera retenue chez les personnes avec antécédents de réactions anaphylactiques graves et chez les femmes enceintes ;
- La Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) recommande (207) :
- la vaccination de tous les patients porteurs de cancers actifs, traités et/ou datant de moins de 3 ans ;

⁷ Comorbidités suivantes : l'obésité (IMC > 30), particulièrement chez les plus jeunes, la bronchopathie chronique obstructive et l'insuffisance respiratoire, l'hypertension artérielle compliquée, l'insuffisance cardiaque, le diabète (de type 1 et de type 2), l'insuffisance rénale chronique

- l'utilisation préférentielle de vaccins basés sur l'utilisation de la séquence génétique du SARS-CoV-2, notamment pour les vaccins à ARNm qui induisent une réponse immunitaire complète (humorale et cellulaire) ;
- que les vaccins viraux réplicatifs sont contre-indiqués ;
- si possible de vacciner au moins 10 jours avant la première chimiothérapie mais il n'y a pas de contre-indication à vacciner le jour de la première chimiothérapie ;
- pour les patients déjà sous chimiothérapie, d'effectuer la vaccination entre 2 cures, quelques jours avant une séance de chimiothérapie et éviter le NADIR ;
- que les modalités de vaccination chez les patients sous immunothérapie soient identiques sauf en cas d'effet indésirable auto-immun sévère en cours qui feront différer la vaccination en attente de l'avis d'immunologiste ou interniste ;
- de vacciner aussi l'entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit et de vacciner l'entourage susceptible d'être en contact fréquent (famille, garde-malade...).
- La Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) avec la GETAID, la FFCD et l'AFEF considèrent que certaines pathologies doivent être considérées comme présentant un surrisque de forme sévère de COVID-19 (208) : cirrhose ayant un score *Child-Pugh* B ou C, cancers digestifs, actifs, traités et/ou de moins de 3 ans, transplantation hépatique, maladie métabolique du foie (NAFLD, NASH) secondaire à une obésité, un diabète et/ ou à une HTA. En conséquence, la SNFGE, le GETAID, l'AFEF et la FFCD, en accord avec les recommandations internationales des autorités sanitaires, recommandent aux patients atteints de pathologies digestives et hépatiques chroniques, y compris chez les malades sous immunosuppresseurs, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins et/ou qui ne sont pas enceintes, de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2 ;
- Trisomie 21 France recommande que les adultes porteurs de trisomie 21, en particulier de plus de 40 ans ou avec des comorbidités (obésité, maladie d'Alzheimer, diabète, problèmes respiratoires y compris les apnées du sommeil, cardiopathies même opérées) soient vaccinés (209). En revanche, la grande rareté de forme particulièrement grave chez les enfants porteurs de trisomie 21, l'absence d'étude clinique chez les mineurs font que les enfants porteurs de trisomie 21 ne sont pas considérés comme une population devant être vaccinée actuellement.

5. Recommandations

L'allocation progressive des doses de vaccins contre le SARS-CoV-2 nécessite d'établir une priorisation des personnes à vacciner.

L'objectif de la vaccination est de réduire la mortalité et les formes graves de Covid-19 en ciblant les personnes les vulnérables et de réduire la tension sur le système de santé.

Afin d'ajuster la stratégie de priorisation au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances, la HAS a procédé à l'actualisation de la revue de la littérature des facteurs de risque de formes graves et de décès associés à la Covid-19 ainsi que des facteurs de risque d'exposition lui permettant de fonder les choix de personnes à vacciner en priorité compte tenu de leur risque.

Pour ce faire, la HAS a tout particulièrement examiné les études épidémiologiques étudiant les facteurs de risque de formes graves et dont l'analyse comprenait une régression multivariée avec ajustement *a minima* sur l'âge, le sexe voire d'autres comorbidités afin d'évaluer le poids respectif de l'âge et des comorbidités dans la survenue d'hospitalisation et de décès.

Ces conclusions ne portent donc pas sur l'appréciation du risque individuel et de la valeur bénéfice/risque de la vaccination chez un individu donné qui relève toujours de l'appréciation d'un médecin. Toutefois, ces conclusions reposent sur l'état actuel des connaissances sur les facteurs de risque de formes graves identifiées à partir de méta-analyses ou d'études de cohortes et visent à définir une stratégie de priorisation des personnes à vacciner fondée sur les preuves scientifiques.

La revue actualisée des études épidémiologiques françaises et internationales confirme le **rôle majeur et prépondérant de l'âge dans la survenue des décès liés à la Covid-19**.

Ainsi, les données d'analyse des séjours hospitaliers en France indiquent que les patients atteints de COVID-19 hospitalisés présentent un risque de décéder de la COVID-19, comparativement aux 18 à 49 ans, environ 3 fois plus élevé, s'ils sont âgés de 50 à 64 ans, 7 fois plus de risque s'ils sont âgés de 65 à 74 ans, 10 fois plus de risque s'ils sont âgés de 75 à 80 ans, et 16 fois plus de risque s'ils sont âgés de plus de 80 ans.

L'âge est également de loin le principal facteur de risque de formes graves identifié dans l'étude de cohorte nationale quasi-exhaustive de 66 millions d'assurés menée par le GIS Epiphare (CNAM/ANSM). En comparaison à la population générale d'assurés, le risque d'hospitalisation pour Covid-19 est plus de 5 fois plus élevé chez les 85-89 ans comparé aux 40-44 ans et le risque de décéder au cours d'une hospitalisation pour Covid-19 est 100 fois plus élevé chez les 85-89 ans comparé aux 40-44 ans.

La revue actualisée des études confirme également **l'influence des comorbidités qui, s'elle est marquée et significative, apparaît nettement moindre** que celle de l'âge. En particulier, les données d'analyse du PMSI ont identifié plusieurs comorbidités associées à un surrisque de décès de l'ordre de 50 % à 70 % (RR compris entre 1,50 et 1,70) des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en France dont : l'immunodépression et en particulier les transplantations d'organes ; les cancers ; l'obésité morbide ; la cirrhose hépatique ; et dans une moindre mesure les pathologies rénales chroniques et le diabète. Dans l'étude menée par le GIS-EPIPHARE, la quasi-totalité des affections chroniques étaient positivement associées à des risques accrus d'hospitalisation pour Covid-19 et de décès à l'hôpital, à l'exception de la dyslipidémie. Les associations les plus fortes étaient retrouvées pour l'hospitalisation comme pour le décès chez les personnes atteintes d'une trisomie 21, ayant bénéficié d'une transplantation rénale ou du poumon, atteintes d'une mucoviscidose, d'insuffisance rénale chronique

terminale en dialyse et d'un cancer actif du poumon. L'obésité n'a cependant pas pu être valablement considérée compte tenu de la nature des données disponibles.

Ainsi, les risques d'hospitalisation et de décès associés à ces conditions sont sans commune mesure avec les risques associés à l'âge élevé.

Ces données françaises viennent conforter les résultats de nombreuses études épidémiologiques menées à l'étranger y compris sur de larges cohortes de patients infectés par le SARS-CoV-2.

La HAS note cependant que l'ensemble des études épidémiologiques identifiées ont été menées dans des contextes épidémiques très différents et évolutifs (essentiellement durant la première vague de l'épidémie) et selon des méthodologies très hétérogènes ; elles portent également sur des populations différentes (population générale ou population infectée) et le renseignement des comorbidités prises en compte est variable et très souvent peu précis (grande diversité de pathologies concernées sans connaissance de l'ancienneté de la pathologie ni de sa sévérité). Des effets de sur-ajustements sont également à craindre. Ces limites rendent l'interprétation et la hiérarchisation des facteurs difficiles en l'absence de méta-analyses. Cependant, les méta-analyses retrouvées sont entachées d'une forte hétérogénéité qui limitent également la portée de leurs conclusions.

Au terme de cette actualisation de la revue de la littérature, la HAS met donc à jour les comorbidités identifiées, en l'état actuel des connaissances, comme des facteurs de risque indépendant d'hospitalisation et surtout de décès liés à la Covid-19 et y apporte certaines précisions.

Ainsi, les pathologies/comorbidités identifiées par la HAS comme à risque avéré d'hospitalisation ou de décès sont les suivantes :

Les pathologies déjà identifiées dans son rapport du 30 novembre à savoir :

- 1) Pour les pathologies à **très haut risque de décès** (RR > 3 dans la majorité des études) :
 - Les personnes atteintes de trisomie 21 surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
 - le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
 - l'insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés) ;

Pour les personnes présentant des affections préexistantes **rare et graves ou des handicaps graves**, le risque de formes graves ne peut être explicitement identifié à partir de la revue de la littérature. Dans ces situations, pour lesquelles il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes concernant l'évolution d'une maladie Covid-19 mais pour lesquelles un risque sensiblement accru est **identifié par les spécialistes**.

- 2) D'autres pathologies sont également à **haut risque de décès** (RR compris entre 1,5 et 3 dans la majorité des études) :
 - le diabète (de type 1 et de type 2), ; et pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes ;
 - l'obésité (IMC > 30 kg/m²), ce risque augmente avec l'IMC (IMC > 40 kg/m²) et pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
 - les cancers en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie. Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
 - la BPCO et l'insuffisance respiratoire,

- l'insuffisance cardiaque,
- l'hypertension artérielle compliquée.

A ces comorbidités à haut risque de décès, s'ajoutent les pathologies suivantes dont les résultats concordent désormais dans la plupart des études identifiées :

- Les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- Les troubles psychiatriques ;
- La démence ;
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

La HAS confirme également que, si l'influence des comorbidités identifiées ci-dessus est marquée, le cumul de ces comorbidités mérite également d'être considéré dans la priorisation des personnes à vacciner. Si quelques études renseignent sur l'influence des polypathologies chroniques (≥ 3 comorbidités) sur le risque de décès, **toutes indiquent que les personnes polypathologiques dans une tranche d'âge donnée ont un risque de décéder proche des personnes de la tranche d'âge supérieure ne présentant pas de polypathologies.** Les personnes polypathologiques qui sont atteintes des comorbidités identifiées ci-dessus apparaissent donc particulièrement à risque de décès, et ce d'autant plus qu'elles sont âgées.

Ainsi, la HAS souligne l'attention particulière qui devra être portée sur le repérage par les professionnels de santé des personnes polypathologiques qui devront être vaccinés en priorité.

Enfin, les nouvelles données majoritairement issues d'une étude américaine portant chez les **femmes enceintes** indiquent désormais que la grossesse est un facteur de risque indépendant de développer des formes graves qu'il s'agisse des hospitalisations ou des décès associés à la Covid-19. Bien que ce risque soit plus faible (RR de l'ordre de 1,7) que pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, celui-ci semble augmenter avec l'âge de la mère (>35 ans) et avec la présence de comorbidités telles que l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Ceci reste à confirmer à partir d'autres études réalisées notamment en populations de femmes européennes.

D'autres comorbidités ont un rôle encore discutable et ne sont donc pas à ce stade prises en considération pour la priorisation ci-dessous. Les résultats issus de l'analyse de la littérature n'étant pas concordants ou trop limités à ce stade et ne permettent pas, en l'état des connaissances, de confirmer un sur-risque d'hospitalisation et en particulier de décès. Il s'agit :

- des personnes présentant une coronaropathie ;
- des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire et/ou auto-immune pourraient également être à risque, mais les arguments sont moins robustes, sauf peut-être en ce qui concerne la présence d'une corticothérapie ;
- des personnes vivant avec le VIH ; en effet, il apparaît dans plusieurs études que ce risque découlerait plutôt de la plus grande fréquence chez les PVVIH de certaines comorbidités elles-mêmes à risque. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait toutefois avoir un impact délétère.

Ainsi, compte tenu de l'objectif du programme de vaccination préalablement établi qui vise à réduire la mortalité associée à la Covid-19 en France, la HAS **réitère ses recommandations de fonder les différentes phases de la stratégie de priorisation des personnes à vacciner en premier lieu sur**

l'âge dont le rôle est majeur dans la survenue des décès **et de tenir compte des polypathologies**. Elle recommande que, **dans les deux mois à venir**, les populations âgées de 75 ans et plus soient vaccinées **en toute première priorité** dans le cadre de la campagne de vaccination mise en place par le gouvernement. Elle note qu'à ce jour, les personnes de plus de 75 ans dont une grande majorité sont polypathologiques ont le plus grand mal à obtenir des rendez-vous vaccinaux alors même qu'elles devraient être prioritaires devant les individus plus jeunes y compris ceux présentant des comorbidités. Au 09 février 2021, seuls 20% des personnes âgées de 80 ans et plus et 17% des 75-79 ans ont reçu leur première injection.

Ainsi, **lors de la Phase 2 d'approvisionnement critique en vaccins**, la HAS recommande :

1) En premier lieu la vaccination de :

- toutes les **personnes âgées de 75 ans et plus, en commençant par les personnes polypathologiques**, c'est-à-dire présentant au moins 3 pathologies/comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus,
- **les personnes de 65-74 ans polypathologiques** qui sont actuellement les plus vulnérables ;
- **quel que soit leur l'âge** :
- des personnes **atteintes de trisomie 21** ;
- des personnes ayant reçu une **transplantation d'organe** ;
- des **insuffisants rénaux dialysés** ;
- et des personnes **particulièrement vulnérables** jugées par leur médecin et présentant des **affections préexistantes rares et graves ou des handicaps graves** les prédisposant à risque particulièrement accru de décéder de l'infection par le SARS-CoV-2 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, maladies rares telles que définies par le Ministère de la Santé).

2) Puis de toutes les autres personnes âgées de **65-74 ans en commençant par celles qui présentent une ou deux comorbidités** parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus;

3) Puis de toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans en priorisant les personnes polypathologiques (≥ 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus).

Enfin, La HAS rappelle que, durant cette phase 2, l'ensemble des professionnels du secteur de la santé (quel que soit leur mode d'exercice) et du secteur médico-social ainsi que les professionnels du transport sanitaire doivent se voir proposer la vaccination.

Ces professionnels sont en effet les acteurs essentiels de la lutte contre l'épidémie de Covid-19 ainsi que des acteurs majeurs dans la mise en œuvre de la campagne de vaccination. Leur vaccination répond à l'objectif poursuivi du programme de de maintenir les activités essentielles liées au fonctionnement du pays et en premier lieu le système de santé pour l'ensemble des concitoyens et en raison du risque accru d'exposition de ceux-ci.

Au 09 février 2021, il est estimé que seuls 28,2% des professionnels exerçant en EHPAD ou en USLD ont reçu une première dose de vaccin contre la COVID-19. La couverture des professionnels de santé

de plus de 50 ans ou présentant une comorbidité (éligible à la vaccination depuis le début de la campagne) n'est pas connue.

Cette priorisation se fonde sur la revue actualisée de la littérature et pourra être complétée si besoin en fonction des résultats actualisés du modèle mathématique développé par l'institut Pasteur tenant compte des paramètres épidémiques, de l'efficacité des vaccins, du calendrier de livraison des doses et des capacités de vaccination. Les résultats du modèle publié par Pasteur (<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03087143>) indiquaient, quels que soient les scénarios épidémiologiques considérés et les efficacités présumés des vaccins, que la maximisation des décès et des hospitalisations évités par la vaccination est obtenue en ciblant d'abord les populations de 75 ans et plus. Pour un vaccin qui ne réduirait que la sévérité de la maladie, quel que soit le scénario épidémiologique considéré, il était préférable de commencer la campagne en vaccinant d'abord les 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités.

Lors de la Phase 3 d'approvisionnement critique en vaccins, la HAS recommande ensuite :

- la vaccination de toutes les personnes âgées de **50-65 ans** ;
- et des personnes de **18-49 ans polypathologiques** (≥ 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves et dont la liste a été redéfinie ci-dessus).

Pour les femmes enceintes, la HAS rappelle, que malgré l'absence de données suffisantes au cours de la grossesse, l'administration des vaccins contre la Covid-19 chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination. Par mesure de précaution, dans l'attente des résultats finaux des études menées chez l'animal pour le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca et compte tenu des syndromes de type grippal ayant été rapportés avec ce vaccin, la HAS, conformément aux recommandations de l'ANSM, recommande de privilégier chez la femme enceinte les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®), pour lesquels les études animales n'ont pas montré de conséquence sur le développement du fœtus

Par ailleurs, il n'existe pas d'étude sur le passage de ces vaccins dans le lait ou chez la femme allaitante, mais la HAS rappelle que, sur la base des mécanismes biologiques (dégradation rapide des ARNm), il n'y a pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaité par une femme vaccinée. La vaccination chez la femme allaitante est donc possible.

Dans ses recommandations préliminaires en novembre, la HAS avait ouvert la vaccination aux opérateurs essentiels/professions des secteurs dits essentiels lors de la phase 3 critique d'approvisionnement sans toutefois se prononcer sur la nature de ces secteurs.

A ce stade, peu de données scientifiques permettent d'étayer le risque de contamination par le SARS-CoV-2 en milieu professionnel chez les autres professionnels que ceux du secteur de la santé et du médico-social.

Ainsi, dans le contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, la HAS considère que le maintien des activités des secteurs essentiels peut être garanti par le maintien des gestes barrières et des mesures de distanciation physique.

Enfin, la HAS insiste sur **l'enjeu liées aux inégalités d'accès des populations prioritaires à la vaccination**. Elle souligne l'importance de mettre en place des dispositifs permettant d'aller-vers (comme par exemple les équipes mobiles) afin de faciliter l'accès des personnes isolées à domicile, des personnes en incapacité de se rendre dans les centres de vaccinations ou dans les établissements hospitaliers ainsi que vers les personnes précaires ou défavorisées ou vivant dans des zones territoriales défavorisées qui sont confrontées à des freins dans l'accès aux soins en général et à la vaccination contre la covid-19 en particulier.

Elle rappelle que dans le cadre des objectifs fixés du programme de vaccination, les éventuelles situations identifiées comme à risque de contamination accrue par le SARS-CoV ne sont pas priorisées durant les phases 2 et 3 critiques d'approvisionnement. La priorité étant de cibler avant tout les personnes susceptibles de développer des formes graves de covid-19 afin de réduire les décès associés à la covid-19 et de réduire la tension sur le système de santé. Par exemple, les établissements pénitentiaires, établissements sociaux d'hébergement et d'insertion ou les travailleurs en milieux clos qui ont pu donner lieu à des clusters du fait de la difficulté de mettre en place les mesures barrières ne sont pas à ce stade priorisés. Toutefois, les personnes à risque élevé vivant dans ses environnements devront néanmoins être identifiées et ciblées.

La HAS adaptera ses recommandations sur les personnes à vacciner en priorité, y compris pour les phases ultérieures, compte tenu de l'évolution des approvisionnements en vaccins et dès lors que de nouvelles informations seront disponibles sur :

- l'efficacité et la sécurité des vaccins dans les différents groupes d'âge et groupes à risque et leur durée de protection ;
- l'effet des vaccins sur l'acquisition de l'infection et la transmission et le risque de formes graves ou de décès ;
- la dynamique de circulation et de transmission du virus SARS-CoV-2 et des facteurs de contamination dans la population française ainsi que l'évolution de la circulation des variants ;
- les caractéristiques épidémiologiques, microbiologiques et cliniques de la maladie Covid-19, en particulier à partir de données françaises.

Par ailleurs, compte tenu de l'évolution épidémiologique marquée par la circulation des différents variants en France, la HAS produira très prochainement un avis sur les recommandations particulières de vaccination en particulier dans les régions marquées par une circulation importante des variants.

Table des figures

Figure 1 A : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié pour les variables sociodémographiques. Echelle logarithmique	17
Figure 2 B : Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié pour les pathologies chroniques. Echelle logarithmique	18
Figure 3 : Hazard ratios ajusté du risque de mortalité par Covid-19 selon l'âge à partir d'une cohorte anglaise de Clift et al., 2020	23
Figure 4 : Hazard ratios ajusté du risque de mortalité par Covid-19 chez les patients diabétiques selon l'âge d'après Clift et al., 2020	44
Figure 5 : Carte thermique illustrant la proportion de patients qui décèdent (en %) parmi les cas de SARS-CoV-2 PCR-positifs dans différents sous-groupes d'âge, et selon le nombre de comorbidités, dans une cohorte danoise de Reilev et al., 2020	44
Figure 6 : Association entre les facteurs de risque et la mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge. Analyse ajustée pour le sexe, l'ethnicité, la privation, la durée du suivi. LTC= long-term condition d'après Ho et al., 2020	45
Figure 7 : Association entre nombre de facteurs de risque et mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge. Analyse ajustée pour le sexe, l'ethnicité, la privation, la durée du suivi. Les facteurs de risque incluent le tabac, l'obésité, l'hypertension, le débit expiratoire FEV, la fragilité et le nombre de maladies chroniques ≥ 3 (LTC : long-term condition) d'après Ho et al., 2020	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Comorbidités des patients atteints de Covid-19 admis en réanimation et signalés du 05 octobre 2020 au 09 février 2021 par les services de réanimation participant à la surveillance sentinelle, France d'après le point épidémiologique de Santé publique France, 2021	14
Tableau 2 : Estimateurs d'effet pour les risques associés à l'âge et/ou à la présence de comorbidités pour l'hospitalisation (à gauche) et la mortalité associée à la COVID-19 (à droite ; triés par taille de l'estimateur d'effet pour la mortalité) d'après le Robert Koch Institut, 2021	27
Tableau 3 : Association entre le nombre de facteurs de risque et la mortalité associée à la COVID-19 selon différents groupes d'âge, d'après Ho et al., 2020	47
Tableau 4 : Rapport des taux d'hospitalisation pour la Covid-19 non ajusté et ajusté selon le nombre de comorbidités préexistantes, COVID-NET, 1er mars-23 juin 2020 d'après Ko et al., 2020	48
Tableau 5 : Analyses de la corrélation entre l'âge et l'IMC dans les études présentant une analyse stratifiée	50
Tableau 6 : Facteurs prédictifs de mortalité selon les classes d'âge chez les dialysés et les transplantés d'après Hilbrands et al., 2020	51
Tableau 7 : Liste des personnes identifiées comme à risque de formes graves de la covid-19 en raison de leurs comorbidités à l'étranger	53

Tableau 8. Tableau récapitulatif du risque théorique d'exposition professionnelle fondé sur une évaluation du risque de contact étroit avec des personnes plus susceptibles d'être atteintes de la COVID-19, et/ou de contact avec des objets et des surfaces éventuellement contaminés par le virus et/ou des contacts fréquents et étroits avec le grand public ou d'autres personnes* 64

Tableau 9 : Groupes concernés par la vaccination prioritaire COVID-19 au Canada 71

Tableau 10 : Plan d'étapes et groupes concernés par la vaccination prioritaire Covid-19 en Allemagne 71

Tableau 11 : Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline : 89

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche documentaire	89
Annexe 2.	Tableau des études en population générale avec régression multiple retenue	100

Annexe 1. Recherche documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française dans les bases Covid-19 research, Embase, Lissa et Medline. Des recherches complémentaires ont été menées dans les bases de l'OMS, dans les bases de prépublications BioXRiv et MedRXiv et sur le site de Science Direct.

Le Tableau 11 présente de façon synthétique les étapes successives de l'interrogation dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline. La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Tableau 11 : Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline :

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque professionnels		01/2019- 12/2020
Etape 1	Ti(seroconversion) OR ti(seroprevalence) OR ti(promiscuity) OR ti(screening) OR ti(attack PRE/0 rate) OR ti(infection PRE/0 rate) OR Ti(transmission) OR ti(nosocomial PRE/0 transmission) OR ti(outbreak) OR ti(exposure PRE/0 risk) OR ti(exposition PRE/0 risk) OR TI(nosocomial PRE/0 risk) OR TI(nosocomial PRE/0 transmission) OR ti(professional PRE/0 exposure) OR TI(occupational PRE/0 risk) OR TI(occupational PRE/0 exposure) OR TI(communitary PRE/0 risk) OR ti(production*) OR ti(manufacturing) OR ti(whole PRE/0 sale PRE/0 trade) OR ti(packaging) OR MJEMB.EXACT("occupational hazard") OR MJEMB.EXACT("hospital infection") OR MJEMB.EXACT("occupational exposure") OR MJEMB.EXACT("exposure") OR MJEMB.EXACT("seroprevalence") OR MJEMB.EXACT("screening") OR MJEMB.EXACT("infection rate") OR MJEMB.EXACT("seroconversion") OR MJMESH.EXACT("Environmental Exposure") OR MJMESH.EXACT("Occupational Exposure") OR MJMESH.EXACT("Cross Infection") OR MJMESH.EXACT("Seroepidemiologic Studies") OR MJMESH.EXACT("Occupational Diseases") OR MJMESH.EXACT("Disease Outbreaks") OR MJMESH.EXACT("Disease Transmission, Infectious") OR MJMESH.EXACT("Mass Screening") OR MJMESH.EXACT("Seroconversion")	252 références 7 retenues
ET		
Etape 2	TI(aged PRE/0 care PRE/0 facilities) OR TI(prison) OR TI(jail) OR TI(resident) OR ti(healthcare PRE/0 worker) OR ti(health PRE/0 care PRE/0 worker) OR ti(health-care PRE/0 worker) OR ti(healthcare PRE/0 provider) OR ti(essential PRE/0 worker) OR ti(care PRE/0 home) OR ti(meat PRE/0 plant) OR ti(meat PRE/0 worker) OR ti(slaughterhouse) OR ti(abattoir) OR ti(boat) OR ti(cruise) OR ti(homeless) OR ti(correctional PRE/0 facilities) OR ti(migrant) OR MJEMB.EXACT("health care	

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
	personnel") OR MJEMB.EXACT("nursing home") OR MJEMB.EXACT("prison") OR MJEMB.EXACT("boating") OR MJEMB.EXACT("slaughterhouse") OR MJMESH.EXACT("Health Personnel") MJMESH.EXACT("Prisons") OR MJMESH.EXACT("Nursing Homes") OR MJMESH.EXACT("Ships") OR MJMESH.EXACT("Abattoirs") OR EMB.EXACT("homeless person") OR EMB.EXACT("migrant worker") OR MESH.EXACT("Transients and Migrants") OR MESH.EXACT("Homeless Persons") OR EMB.EXACT("migrant worker")	
ET		
Etape 3	ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque – Exposition		
		1 286 références
		8 retenues
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque – Exposition - Vulnérabilités		01/2019- 12/2020
Etape 1	ti(disparit*) OR ti(vulnerable PRE/0 population*) OR ti(health PRE/0 deprivation*) OR ti(socio inequalit*)	
ET		
Etape 2	ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque – Exposition		01/2019- 12/2020
Revue systématique et méta analyses		
Etape 1A	ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019")	
ET		
Etape 2A	EMB.EXACT("nursing home") OR EMB.EXACT("occupational hazard") OR EMB.EXACT("hospital infection") OR EMB.EXACT("prison") OR MESH.EXACT("Prisons") OR MESH.EXACT("Nursing Homes") OR MESH.EXACT("Cross Infection") OR TI,AB("nosocomial risk") OR TI,AB("nosocomial transmission") OR TI,AB("occupational risk") OR TI,AB("community risk") OR TI,AB("aged care facilities") OR TI,AB("prison") OR TI,AB("resident") OR ti(healthcare workers) OR ti(healthcare worker) OR EMB.EXACT("health care personnel") OR MESH.EXACT("Environmental Exposure") OR EMB.EXACT("occupational exposure") OR MESH.EXACT("Health Personnel") OR MESH.EXACT("Occupational Exposure") OR ti(professional exposure)	

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
ET		
Etape 3	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque – Exposition Etudes épidémiologiques		01/2019- 12/2020
Etape 1A		
ET		
Etape 2A		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Epidemiologic Studies") OR TI("epidemiological stud*") OR TI("epidemiologic stud*") OR EMB.EXACT("epidemiology")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque – Formes sévères		
		3 820 références
		149 retenues
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Méta analyses et revues systématiques		01/2019- 12/2020
Etape 1B	ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid)	
ET		
Etape 2B	ti(disease PRE/0 burden) OR ti(morbidity) OR ti(mortality) OR ti(death PRE/0 severity) OR ti(risk PRE/0 factor) OR ti(clinical PRE/0 course) OR ti(characteristic) OR ti(prognosis) OR ti(comorbidities) OR MJMESH.EXACT("Global Burden of Disease") OR MJMESH.EXACT("Mortality") OR MJMESH.EXACT("Risk Factors") OR MJMESH.EXACT("Comorbidity") OR MJMESH.EXACT("Prognosis") OR MJMESH.EXACT("Morbidity") OR MJEMB.EXACT("mortality") OR MJEMB.EXACT("morbidity") OR MJEMB.EXACT("disease course") OR MJEMB.EXACT("comorbidity") OR MJEMB.EXACT("risk factor") OR MJEMB.EXACT("prognosis")	
ET		
Etape 3	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Etudes épidémiologiques		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Epidemiologic Studies") OR TI("epidemiological stud*") OR TI("epidemiologic stud*") OR EMB.EXACT("epidemiology")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Reviews		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	TI(review) OR EMB.EXACT(review) OR DTYPE(review)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Age		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MJEMB.EXACT("aged") OR MJMESH.EXACT("Aged") OR TI("aged")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladies hépato-cellulaires		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Etape 3	EMB.EXACT("hepatitis") OR MESH.EXACT("Hepatitis") OR ti,ab(hepatocellular disease)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladies chroniques respiratoires		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Respiratory Insufficiency") OR MESH.EXACT("Respiratory Tract Diseases") OR EMB.EXACT("chronic respiratory tract disease") OR TI("chronic respiratory")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Cancer		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Neoplasms") OR EMB.EXACT("malignant neoplasm") OR TI(cancer)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Immunodéficience		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("immune deficiency") OR MESH.EXACT("Immune System Diseases") OR TI(immunodeficiency) OR TI(immunodepression) OR TI(immunosuppression) OR EMB.EXACT("immunosuppressive treatment") OR MESH.EXACT("Immunosuppression")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Grossesse		01/2019- 12/2020

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("pregnancy") OR MESH.EXACT("Pregnancy") OR ti(pregnancy) OR ti(pregnancies)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Asthme		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Asthma") OR EMB.EXACT("asthma") OR ti(asthma)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladies cardiovasculaires		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("cardiovascular disease") OR MESH.EXACT("Cardiovascular Diseases") OR ti,ab(cardiovascular PRE/ disease*)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Cirrhose		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Liver Cirrhosis") OR EMB.EXACT("liver cirrhosis") OR ti(cirrhosis)	

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Diabète		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	ti(diabete) OR ti(diabetes)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Dialyse		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Dialysis") OR EMB.EXACT("dialysis") OR ti(dialysis)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères –Insuffisance cardiaque		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Heart Failure") OR EMB.EXACT("heart failure") or ti,ab(cardiac failure) OR ti,ab(heart failure) OR ti,ab(cardiac insufficiency)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Hypertension		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
ET		
Etape 3	ti(hypertension) OR MJMESH.EXACT("Hypertension") OR MJEMB.EXACT("hypertension")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Obésité		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("obesity") OR MESH.EXACT("Obesity") OR ti(obesity)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladie chronique obstructive		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("chronic obstructive lung disease") OR MESH.EXACT("Lung Diseases, Obstructive") OR ti(obstructive chronic bronchitis)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Insuffisance rénale		01/2019- 12/2020
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Renal Insufficiency") OR EMB.EXACT("kidney failure") OR ti(renal failure) OR ti(Kidney failure) OR ti(renal insufficiency)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladies auto immunes		01/2019- 01/2021

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT.EXPLODE("autoimmune disease") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Autoimmune Diseases") OR ti("autoimmune disease*") OR if("autoimmune disease*")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Démence et maladies neurodégénératives		01/2019- 01/2021
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT.EXPLODE("Neurodegenerative Diseases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Dementia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("dementia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("degenerative disease") OR TI(dementia) OR if(dementia) OR ti(Alzheimer*) OR if(Alzheimer*) OR ti(neurodegenerative PRE/0 disease*) OR if(neurodegenerative PRE/0 disease*)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Handicap		01/2019- 01/2021
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	ti(disabilit*) OR ti(handicap*) OR ti(disabled) OR if(disabilit*) OR if(handicap*) OR EMB.EXACT("disability") OR EMB.EXACT("intellectual impairment") OR EMB.EXACT("disabled person") OR EMB.EXACT("mentally disabled person") OR MESH.EXACT("Disabled Persons") OR MESH.EXACT("Intellectual Disability") OR MESH.EXACT("Mentally Disabled Persons")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Syndrome de Down		01/2019- 01/2021
Etape 1B		

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	EMB.EXACT("Down syndrome") OR EMB.EXACT("trisomy 21") OR MESH.EXACT("Down Syndrome") OR ti(trisomy PRE/0 21) OR ti("down syndrome") OR if("down syndrome") OR if("trisomy 21")	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Maladies psychiatriques		01/2019- 01/2021
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Mentally Ill Persons") OR MESH.EXACT("Mental Disorders") OR EMB.EXACT("mental disease") OR EMB.EXACT("mental patient") OR ti("mental* ill*") OR if("mental* ill*") OR ti(psychiatri*) OR if(psychiatri*)	
Task force stratégie vaccinale Covid-19 – Axe 1 – Facteurs de risque de formes sévères – Sickle cell		01/2019- 01/2021
Etape 1B		
ET		
Etape 2B		
ET		
Etape 3	MESH.EXACT("Anemia, Sickle Cell") OR EMB.EXACT("sickle cell anemia") OR TI(sickle cell)	

2 – Veille

Une veille quotidienne systématique a été effectuée dans les bases de prépublications BioRxiv et MedRxiv, dans les bases Covid-19 research, Embase, Medline. Elle est encore en cours.

En parallèle une veille a été menée sur la presse scientifique ainsi qu'une veille médiatique.

3 – Sites consultés

Académie nationale de médecine - FR

Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP

Agence de la santé publique du Canada
 Agence nationale de sécurité du médicament - ANSM
 Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS - ATAGI
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
 Centers for Disease Control and Prevention - CDC
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
 Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD
 Clinical trials
 Cochrane library
 Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI
 Conseil supérieur de la santé - Belgique
 Department of health - Australian government
 European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
 Food and Drug Administration - FDA
 Guidelines International Network - GIN
 Haut conseil de la santé publique - HCSP
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
 Institut National de Santé Publique du Québec - INSPQ
 Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES
 Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI
 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
 Ministère des Solidarités et de la Santé – France
 Ministry of health - New Zealand
 National Advisory Committee on Immunization CA - NACI
 National Health Services - NHS
 National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
 National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
 National Institutes of Health – NIH
 Public health England
 Robert Koch Institute ALL
 Santé publique France - SPF
 Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - SAGE
 Tripdatabase
 World Health Organization - WHO

Annexe 2. Tableau des études en population générale avec régression multiple retenue

Cette annexe figure dans un document séparé.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
2. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0308/AC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de recommandations complétant la recommandation vaccinale « Stratégie de vaccination contre le SARSCov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
3. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 11 février 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-11-fevrier-2021>
4. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Courtejoie N, Dubost CL. Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. Dossiers de la DREES 2020;(67).
5. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 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, 9 février 2021. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf
6. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Risk factors associated with severe COVID-19 in Eastern France: analysis of 1045 cases. SSRN 2020.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3586679>
7. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity 2020;28(7):1195-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>
8. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. Kidney Int 2020;98(6):1519-29.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.042>
9. Couchoud C, Verger C. Infections symptomatiques à SARS-CoV2 des patients traités en France par hémodialyse en établissement, à domicile ou par dialyse péritonéale : données des registres REIN et RDPLF. Bull Dialyse à Domicile 2020;3(4):213-26.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.25796/bdd.v3i4.59643>
10. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. Kidney Int 2020;98(6):1549-58.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.005>
11. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to non-transplant patients with similar comorbidities. Am J Transplant 2020.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16416>
12. Lièvre A, Turpin A, Ray-Coquard I, Le Malicot K, Thariat J, Ahle G, et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: a French nationwide cohort study (GCO-002 CACOV-19). Eur J Cancer 2020;141:62-81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.035>
13. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. Ann Rheum Dis 2020.
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218310>
14. Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France [letter]. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(7):562-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30160-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30160-1)
15. Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl JL, Katsahian S, et al. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5,795 patients. Obesity 2020;28(12):2282-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.23014>
16. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 2020;63(8):1500-15.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
17. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes Metab 2020;46(4):265-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.008>

18. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C, Gaborit B, Vatier C, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):391-403.
<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14228>
19. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1079-88.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>
20. Sentilhes L, de Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):914 e1-e15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.022>
21. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101826.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101826>
22. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the U.S. coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1012.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>
23. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, et al. Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1419.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>
24. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020;584:430-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
25. Clift AK, Coupland CA, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>
26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>
27. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;370:m3339.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3339>
28. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol* 2020;49(5):1468-81.
<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa140>
29. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020;173(10):773-81.
<http://dx.doi.org/10.7326/m20-3742>
30. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* 2020;52:93-8.e2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005>
31. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):2752-61.
<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
32. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>
33. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GY. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003321.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003321>
34. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180(11):1436-46.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
35. Azar KM, Shen Z, Romanelli RJ, Lockhart SH, Smits K, Robinson S, et al. Disparities in outcomes among COVID-19 patients in a large health care system in California. *Health Aff* 2020;39(7):1253-62.
<http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00598>
36. Patel U, Malik P, Usman MS, Mehta D, Sharma A, Malik FA, et al. Age-adjusted risk factors associated with mortality and mechanical ventilation utilization amongst COVID-19 hospitalizations: a systematic review and meta-analysis. *SN Compr Clin Med* 2020;2:1740-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s42399-020-00476-w>
37. Khan MM, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2020;10(2):020503.
<http://dx.doi.org/10.7189/jogh.10.020503>
38. Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Afsahi AM, Dadras O, et al. Predictors of mortality in patients with

COVID-19: a systematic review. *Eur J Integr Med* 2020;40:101226.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101226>

39. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Habanera Cienc Méd* 2020;19(Suppl 1):e3389.

40. Palaodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, Li W, Zavras PD, Chang KM, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones* 2020;1-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>

41. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F, Kunutsor SK, Hartmann-Boyce J, Yates T, et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020;4(1):e00176.

<http://dx.doi.org/10.1002/edm2.176>

42. Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2021;58(2):139-44.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-020-01546-0>

43. Mesas AE, Caverio-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Domínguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: a comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One* 2020;15(11):e0241742.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>

44. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>

45. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(11):e0241541.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241541>

46. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One* 2020;15(11):e0241955.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>

47. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology* 2020;1-12.

<http://dx.doi.org/10.1159/000512592>

48. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;99:47-56.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.029>

49. Luo L, Fu M, Li Y, Hu S, Luo J, Chen Z, et al. The potential association between common comorbidities and severity and mortality of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Clin Cardiol* 2020;43(12):1478-93.

<http://dx.doi.org/10.1002/clc.23465>

50. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574-81.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

51. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CF, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(11):1973-83.

<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa261>

52. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):190-203 e1.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>

53. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98(6):1540-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>

54. Izurieta HS, Graham DJ, Jiao Y, Hu M, Lu Y, Wu Y, et al. Natural history of COVID-19: risk factors for hospitalizations and deaths among >26 million U.S. Medicare beneficiaries. *J Infect Dis* 2021;jiaa767.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa767>

55. Ioannou GN, Liang PS, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, et al. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality. *Hepatology* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.31649>

56. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2022310.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22310>

57. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, Ward E, Hota B. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois. *Acad Emerg Med* 2020;27(10):963-73.

<http://dx.doi.org/10.1111/acem.14104>

58. Oetjens MT, Luo JZ, Chang A, Leader JB, Hartzel DN, Moore BS, et al. Electronic health record analysis identifies kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confirmed COVID-19 patients. *PLoS One* 2020;15(11):e0242182.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242182>

59. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of

other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One* 2020;15(11):e0241824.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241824>

60. Atkins JL, Masoli JA, Delgado J, Pilling LC, Kuo CL, Kuchel GA, et al. Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK Biobank community cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75(11):2224-30.
<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa183>

61. McKeigue PM, Weir A, Bishop J, McGurnaghan SJ, Kennedy S, McAllister D, et al. Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): a population-based case-control study. *PLoS Med* 2020;17(10):e1003374.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003374>

62. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res* 2020;51(7):683-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>

63. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One* 2020;15(9):e0238905.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238905>

64. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. *Eur Respir J*. 2020.
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02144-2020>

65. Giorgi Rossi P, Marino M, Formisano D, Venturelli F, Vicentini M, Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS One* 2020;15(8):e0238281.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238281>

66. Fumagalli C, Rozzini R, Vannini M, Coccia F, Cesaroni G, Mazzeo F, et al. Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ open* 2020;10(9):e040729.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040729>

67. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol* 2020;135:106805.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106805>

68. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(11):1525-36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>

69. Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, et al. Effect of underlying comorbidities on the infection and

severity of COVID-19 in Korea: a nationwide case-control study. *J Korean Med Sci* 2020;35(25):e237.
<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e237>

70. Santos MM, Lucena EE, Lima KC, Brito AA, Bay MB, Bonfada D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalized due to COVID-19 from a retrospective and multicenter cohort study in Brazil. *Epidemiol Infect* 2020;148:e198.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268820002034>

71. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, Aguado MG, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients admitted for COVID-19. *Age Ageing* 2020:afaa258.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afaa258>

72. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO für die empfehlung der COVID-19-impfung und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. Risiko- und indikationsgruppen für die impfeempfehlung. *Epidemiol Bull* 2021;(2).

73. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 2. aktualisierung der COVID-19-impfeempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. STIKO-empfehlung zur COVID-19-impfung. Aktualisierung vom 29. januar 2021. *Epidemiol Bull* 2021;(5).

74. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of obesity with disease severity among patients with coronavirus disease 2019. *Obesity* 2020;28(7):1200-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22859>

75. Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, Schrodt CA, England L, Gomes DJ, et al. Characteristics associated with hospitalization among patients with COVID-19 - metropolitan Atlanta, Georgia, march-april 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(25):790-4.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6925e1>

76. Lassale C, Gaye B, Hamer M, Gale CR, Batty GD. Ethnic disparities in hospitalisation for COVID-19 in England: the role of socioeconomic factors, mental health, and inflammatory and pro-inflammatory factors in a community-based cohort study. *Brain Behav Immun* 2020;88:44-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.074>

77. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020;113:154378.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>

78. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):395-403.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

79. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(26):2534-43.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>

80. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and

morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e2012270.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>

81. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity* 2020;28(9):1600-5.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22918>

82. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Letter to the editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154244.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>

83. Kim SY, Yoo DM, Min C, Wee JH, Kim JH, Choi HG. Analysis of mortality and morbidity in COVID-19 patients with obesity using clinical epidemiological data from the Korean Center for Disease Control and Prevention. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(24):9336.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17249336>

84. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:60-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>

85. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: a dose-response meta-analysis. *Metabolism* 2020;154373.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154373>

86. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(1):257-61.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26237>

87. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity* 2020;28(9):1595-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22913>

88. Italian Society of Hypertension, Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients. Results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76(2):366-72.
<http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15324>

89. Perez-Guzman PN, Daunt A, Mukherjee S, Crook P, Forlano R, Kont MD, et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a multi-ethnic London NHS Trust: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1091.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1091>

90. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108346.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108346>

91. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: a systematic

review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2020;51(7):700-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.005>

92. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *J Diabetes* 2020;12(11):851-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.13091>

93. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):535-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>

94. Mantovani A, Byrne CD, Zheng M-H, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(8):1236-48.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>

95. Liu D, Cui P, Zeng S, Wang S, Feng X, Xu S, et al. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: a multicenter, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine* 2020;25:100471.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100471>

96. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(10):813-22.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)

97. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev* 2021;35(1):100588.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2020.100588>

98. Kates OS, Fisher CE, Stankiewicz-Karita HC, Shepherd AK, Church EC, Kapnadak SG, et al. Earliest cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) identified in solid organ transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2020;20(7):1885-90.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15944>

99. Waleed M, Arshad MA, Abdallah M, Younossi ZM, Singal AK. Disease severity and time since transplantation determine patient mortality among liver transplant recipients with COVID-19 infection: a meta-analysis [abstract]. *Hepatology* 2020;72(1 Suppl):271A.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.31579>

100. Clift AK, Coupland CA, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults [letter]. *Ann Intern Med* 2020:M20-4986.
<http://dx.doi.org/10.7326/m20-4986>

101. Hüls A, Costa AC, Dierssen M, Baksh RA, Bargagna S, Baumer NT, et al. Medical vulnerability of individuals with down syndrome to severe COVID-19: data from the trisomy 21 research society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine* 2021:100769.

102. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369(6500):208-11.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc3517>
103. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01004-w>
104. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(44):1641-7.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
105. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(25):769-75.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>
106. Menezes MO, Takemoto ML, Nakamura-Pereira M, Katz L, Amorim MM, Salgado HO, et al. Risk factors for adverse outcomes among pregnant and postpartum women with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(3):415-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13407>
107. Di Martino D, Chiaffarino F, Patané L, Prefumo F, Vergani P, Ornaghi S, et al. Assessing risk factors for severe forms of COVID-19 in a pregnant population: a clinical series from Lombardy, Italy. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152(2):275-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13435>
108. Takemoto ML, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020;127(13):1618-26.
<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16470>
109. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med* 2020;48(9):950-8.
<http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0355>
110. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 states, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(38):1347-54.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6938e1>
111. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol* 2021;60(1):13-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837946>
112. Yekedüz E, Dursun B, Aydın GÇ, Yazgan SC, Öztürk HH, Azap A, et al. Clinical course of COVID-19 infection in elderly patient with melanoma on nivolumab. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(5):1289-94.
<http://dx.doi.org/10.1177/1078155220924084>
113. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.07.005>
114. Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2021;148(2):363-74.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33213>
115. Thompson JV, Meghani NJ, Powell BM, Newell I, Craven R, Skilton G, et al. Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19. *Epidemiol Infect* 2020;148:e285.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268820002873>
116. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Perez-Johnston R, Bernardes M, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med* 2020;26(8):1218-23.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>
117. Elkrief A, Desilets A, Papneja N, Cvetkovic L, Groleau C, Lakehal YA, et al. High mortality among hospital-acquired COVID-19 infection in patients with cancer: a multicentre observational cohort study. *Eur J Cancer* 2020;139:181-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.017>
118. Meng Y, Lu W, Guo E, Liu J, Yang B, Wu P, et al. Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):75.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-00907-0>
119. Lee LY, Cazier JB, Starkey T, Briggs SE, Arnold R, Bisht V, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309-16.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3)
120. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763-70.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
121. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(10):3136.
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103136>
122. Pan W, Zhang J, Wang M, Ye J, Xu Y, Shen B, et al. Clinical features of COVID-19 in patients with essential hypertension and the impacts of renin-angiotensin-

aldosterone system inhibitors on the prognosis of COVID-19 patients. *Hypertension* 2020;76(3):732-41.

<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15289>

123. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;108:154262.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>

124. Polverino F, Stern DA, Ruocco G, Balestro E, Bassetti M, Candelli M, et al. Comorbidities, cardiovascular therapies, and COVID-19 mortality: a nationwide, Italian observational study (ItaliCO). *Front Cardiovasc Med* 2020;7:585866.

<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.585866>

125. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(20):2334-48.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>

126. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, et al. Does asthma increase the mortality of patients with COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182(1):76-82.

<http://dx.doi.org/10.1159/000510953>

127. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep* 2020;10(1):21805.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>

128. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1430-4.

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>

129. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology* 2020;159(2):768-71.e3.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

130. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-El Salam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2021;74(3):567-77.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>

131. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, Zhou JC, McCarty TR, Bazarbashi AN, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: a multicentre United States experience. *Liver Int* 2020;40(10):2515-21.

<http://dx.doi.org/10.1111/liv.14583>

132. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859-66.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>

133. Regierer A, Hasseli R, Hoyer B, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, cardiovascular comorbidity and glucocorticosteroids are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic diseases: first results of the German COVID-19-IRD registry [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(Suppl 1):211-2.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.6833>

134. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT, Sarwari AR. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *AIDS* 2020;34(13):F3-F8.

<http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000002666>

135. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13037>

136. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1605.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1605>

137. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, 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. *Lancet HIV* 2021;8(1):e24-e32.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30305-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30305-2)

138. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(11):1393-9.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217984>

139. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review. *Rev Med Virol* 2021;31(1):1-12.

<http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2155>

140. July J, Pranata R. Prevalence of dementia and its impact on mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2021;21(2):172-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/ggi.14107>

141. Filardo TD, Khan MR, Krawczyk N, Galitzer H, Karmen-Tuohy S, Coffee M, et al. Comorbidity and clinical factors associated with COVID-19 critical illness and mortality at a large public hospital in New York City in the early phase of the pandemic (march-april 2020). *PLoS One* 2020;15(11):e0242760.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242760>

142. Kim SR, Nam SH, Kim YR. Risk factors on the progression to clinical outcomes of COVID-19 patients in South Korea: using national data. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23):8847.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17238847>

143. Mushtaq J, Pennella R, Lavalley S, Colarieti A, Steidler S, Martinenghi CM, et al. Initial chest radiographs and artificial intelligence (AI) predict clinical outcomes in COVID-19 patients: analysis of 697 Italian patients. *Eur Radiol* 2021;31:1770-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07269-8>
144. Rutten JJ, van Loon AM, van Kooten J, van Buul LW, Joling KJ, Smalbrugge M, et al. Clinical suspicion of COVID-19 in nursing home residents: symptoms and mortality risk factors. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(12):1791-7.e1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.10.034>
145. Zhou J, Liu C, Sun Y, Huang W, Ye K. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun* 2021;91:383-92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.019>
146. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological comorbidity is a predictor of death in Covid-19 disease: a cohort study on 576 patients. *Front Neurol* 2020;11:781.
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00781>
147. Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10123-y>
148. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2023282.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23282>
149. Yun K, Lee JS, Kim EY, Chandra H, Oh BL, Oh J. Severe COVID-19 illness: risk factors and its burden on critical care resources. *Front Med* 2020;7:583060.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.583060>
150. Lee DY, Cho J, You SC, Park RW, Kim CS, Lee EY, et al. Risk of mortality in elderly coronavirus disease 2019 patients with mental health disorders: a nationwide retrospective study in South Korea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28(12):1308-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.09.016>
151. Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM, Razavian N, Chen J, et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
152. Laosa O, Pedraza L, Álvarez-Bustos A, Carnicero JA, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañas L. Rapid assessment at hospital admission of mortality risk from COVID-19: the role of functional status. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(12):1798-802.e2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.10.002>
153. Petermann-Rocha F, Hanlon P, Gray SR, Welsh P, Gill JM, Foster H, et al. Comparison of two different frailty measurements and risk of hospitalisation or death from COVID-19: findings from UK Biobank. *BMC Med* 2020;18:355.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01822-4>
154. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J. Independent role of severe obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity* 2021;29(1):29-37.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.23029>
155. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):896-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
156. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Updated nov. 2, 2020 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2020.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>
157. National Health Service. Who's at higher risk from coronavirus, 18 february 2021 [En ligne]. London: NHS; 2021.
<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/people-at-higher-risk/whos-at-higher-risk-from-coronavirus/>
158. Institut national de santé publique du Québec. Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec. Mise à jour 14 décembre 2020. Québec: INSPQ; 2020.
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19.pdf>
159. Public Health Agency of Canada. People who are at risk of more severe disease or outcomes from COVID-19. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2020.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/people-high-risk-for-severe-illness-covid-19/people-high-risk-for-severe-illness-covid-19-eng.pdf>
160. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. COVID-19 : identification et prévention des contaminations au sein des hôpitaux de l'AP-HP. Communiqué de presse, 05/02/2021 [En ligne]. Paris: AP-HP; 2021.
<https://www.aphp.fr/contenu/covid-19-identification-et-prevention-des-contaminations-au-sein-des-hopitaux-de-lap-hp>
161. Krastinova E, Garrait V, Lecam MT, Coste A, Varon E, Delacroix I, et al. Household transmission and incidence of positive SARS-CoV-2 RT-PCR in symptomatic healthcare workers, clinical course and outcome: a French hospital experience. *Occup Environ Med* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2020-106866>
162. Contejean A, Leporrier J, Canouï E, Fourgeaud J, Mariaggi AA, Alby-Laurent F, et al. Transmission routes of SARS-CoV-2 among healthcare workers of a French university hospital in Paris, France. *Open Forum Infect Dis* 2021;ofab054.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1093/ofid/ofab054>
163. Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, Leyland A, Mair F, Anderson J, et al. Occupation and risk

of severe COVID-19: prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. *Occup Environ Med* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2020-106731>

164. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo CG, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health* 2020;5(9):e475-e83.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30164-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30164-x)

165. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Minder Wyssmann B, et al. COVID-19 in health-care workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol* 2021;190(1):161–75.

<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwaa191>

166. Lentz RJ, Colt H, Chen H, Cordovilla R, Popevic S, Tahura S, et al. Assessing COVID-19 transmission to healthcare personnel: the global ACT-HCP case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.455>

167. Galmiche S, Charmet T, Schaeffer L, Paireau J, Grant R, Cheny O, et al. Etude des facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2 (ComCor). Paris: Institut Pasteur; 2020.

168. Lan FY, Wei CF, Hsu YT, Christiani DC, Kales SN. Work-related COVID-19 transmission in six Asian countries/areas: a follow-up study. *PLoS One* 2020;15(5):e0233588.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233588>

169. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 clusters and outbreaks in occupational settings in the EU/EEA and the UK, 11 august 2020. Stockholm: ECDC; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-occupational-settings.pdf>

170. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink, 12 november 2020. Stockholm: ECDC; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/IRRA-SARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>

171. Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) related deaths by occupation, England and Wales: deaths registered between 9 march and 28 december 2020. Newport: ONS; 2021.

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/causesofdeath/bulletins/coronaviruscovid19relateddeathsbyoccupationenglandandwales/deathsregisteredbetween9marchand28december2020/pdf>

172. Organisation mondiale de la santé. Questions-réponses : considérations relatives à la santé publique et aux mesures sociales sur le lieu de travail dans le cadre de la COVID-19, 26 juin 2020 [En ligne]. Genève: OMS; 2020.

<https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/q-a-tips-for-health-and-safety-at-the-workplace-in-the-context-of-covid-19>

173. Occupational Safety and Health Administration. Hazard recognition [En ligne]. Washinton: OSHA; 2020.

<https://www.osha.gov/coronavirus/hazards>

174. Vancouver School of Economics. VSE COVID-19 Risk/Reward Assessment Tool. Vancouver: VSE; 2020.

<https://covid19.economics.ubc.ca/projects/project-1/>

175. Centers for Disease Control and Prevention. CDC's COVID-19 vaccine rollout recommendations. Updated Feb. 19, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations.html>

176. Comité consultatif national de l'immunisation. Orientations sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19 [En ligne]. Ottawa: CCNI; 2020.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/orientations-administration-prioritaire-premieres-doses-vaccine-covid-19.html>

177. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 december 2020. Updated 6 january 2021. London: JCVI; 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950113/jcvi-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-dec-2020-revised.pdf

178. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med* 2020:M20-6306.

<http://dx.doi.org/10.7326/m20-6306>

179. Ogedegbe G, Ravenell J, Adhikari S, Butler M, Cook T, Francois F, et al. Assessment of racial/ethnic disparities in hospitalization and mortality in patients with COVID-19 in New York City. *JAMA Netw Open* 2020;3(12):e2026881.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.26881>

180. Figueiredo Costa S, Giavina-Bianchi P, Buss L, Mesquita Peres CH, Rafael MM, dos Santos LG, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and risk factors among oligo/asymptomatic healthcare workers(HCW): estimating the impact of community transmission. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1845.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1845>

181. Roederer T, Mollo B, Vincent C, Nikolay B, Llosa AE, Nesbitt R, et al. Seroprevalence and risk factors of exposure to COVID-19 in homeless people in Paris, France: a cross-sectional study. *Lancet Public Health* 2021.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00001-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00001-3)

182. Karb R, Samuels E, Vanjani R, Trimbur C, Napoli A. Homeless shelter characteristics and prevalence of SARS-CoV-2. *West J Emerg Med* 2020;21(5):1048-53.

<http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2020.7.48725>

183. Puglisi LB, Malloy GSP, Harvey TD, Brandeau ML, Wang EA. Estimation of COVID-19 basic reproduction ratio in a large urban jail in the United States. *Ann Epidemiol* 2021;53:103-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.09.002>

184. Alali WQ, Bastaki H, Longenecker JC, Aljunid SM, AlSeaidan M, Chehadeh W, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in migrant workers in Kuwait. *J Travel Med* 2021;28(2):taaa223.
<http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa223>
185. Gorny AW, Bagdasarian N, Koh AH, Lim YC, Ong JS, Ng BS, et al. SARS-CoV-2 in migrant worker dormitories: geospatial epidemiology supporting outbreak management. *Int J Infect Dis* 2021;103:389-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.148>
186. Longchamps C, Ducarroz S, Crouzet L, El Aarbaoui T, Allaire C, Colleville AC, et al. Connaissances, attitudes et pratiques liées à l'épidémie de Covid-19 et son impact chez les personnes en situation de précarité vivant en centre d'hébergement en France : premiers résultats de l'étude ECHO. *Bull Epidémiol Hebdo* 2021;(Cov_1):2-9.
187. Institut national de la statistique et des études économiques, Papon S, Robert-Bobée I. Une hausse des décès deux fois plus forte pour les personnes nées à l'étranger que pour celles nées en France en mars-avril 2020. *INSEE Focus* 2020;(198).
188. Brandily P, Brébion C, Briole S, Khoury L. A poorly understood disease? The unequal distribution of excess mortality due to COVID-19 across French municipalities. *Working Paper* 2020;2020-44.
189. Observatoire régional de santé Ile-de-France, Mangeney C, Bouscaren N, Telle-Lamberton M, Saunal A, Féron V. La surmortalité durant l'épidémie de COVID-19 dans les départements franciliens. Premiers éléments d'analyse. *Focus santé en Ile-de-France*. Paris: ORS Ile-de-France; 2020.
https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2020/covid_19_ISS/ORS_FOCUS_ISS_covid_vf_2020.pdf
190. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Dubost CL, Pollak C, Rey S. Les inégalités sociales face à l'épidémie de Covid-19. Etat des lieux et perspectives. *Dossiers de la DREES* 2020;(62).
191. Advisory Committee on Immunization Practices, Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine - United States, december 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69(5152):1657-60.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm695152e2>
192. Comité consultatif national de l'immunisation. Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19 [En ligne]. Ottawa: CCNI; 2020.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/orientations-principales-populations-immuniser-priorite-covid-19.html#a7>
193. Office fédéral de la santé publique. Stratégie vaccinale [En ligne]. Berne: OFSP; 2020.
<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html#-1872677187>
194. Ministry of Health. The first ones to have the COVID-19 vaccine within the "Ten Katef" vaccine campaign [En ligne]. Jerusalem: Ministry of Health; 2020.
<https://www.gov.il/en/departments/news/16122020-01>
195. Académie nationale de médecine. Infection à VIH et vaccination anti-SARS-Cov2. Communiqué de l'Académie nationale de médecine, 20 janvier 2021. Paris: Académie nationale de médecine; 2021.
<https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/01/21.1.20-Covid-19-et-PVVIH.pdf>
196. Association française d'étude et de recherche sur l'obésité. Prise de position de l'AFERO concernant la vaccination contre la Covid 19, 20 janvier 2021. Paris: AFERO; 2021.
<http://www.afero.fr/userfiles/files/Recommandations%20vaccination%20AFERO-Final.pdf>
197. Vaincre la Mucoviscidose. La vaccination anti-COVID19 pour les patients atteints de mucoviscidose. Mis à jour le 11 janvier 2021 [En ligne]. Paris: Vaincre la Mucoviscidose; 2021.
https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/vaccin_covid_vlm_filiere_janvier21.pdf
198. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Vacciner contre le SARS-CoV-2 les femmes enceintes et celles désirant concevoir. Communiqué, 8 janvier 2021. Paris: CNGOF; 2021.
https://f81bc5bc-6df7-4105-9eee-19445cbaf39.filesusr.com/ugd/08024c_a7014238dd5b4ef38aee36212fcc6d8d.pdf
199. Filière des maladies auto immunes et auto inflammatoires rares. Recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19, 16 février 2021. Paris: FAI2R; 2021.
<https://www.fai2r.org/actualites/covid-19>
200. Fédération française d'allergologie. Allergies et vaccin anti Covid-19 Pfizer/BioNTech : feu-vert pour la vaccination des patients qui présentent une allergie alimentaire ou médicamenteuse grave. Communiqué, 3 janvier 2021. Paris: FFA; 2021.
<https://allergies.afpral.fr/actualites/383-03-janv-2021-federation-francaise-d-allergologie-info-vaccin>
201. Institut national du cancer. Priorisation des patients atteints de cancer pour la vaccination contre le SARS-CoV2, 25 janvier 2021. Boulogne-Billancourt: INCa; 2021.
http://e-cancer.fr/content/download/303523/4330146/version/1/file/INCa_Avis_Ultra-priorisation_vaccin_covid_2021-01-26-Vdef.pdf
202. Société française d'HTA, Comité français de lutte contre l'HTA, Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle, Club des jeunes hypertensiologues. La Société française d'HTA, le Comité français de lutte contre l'HTA, la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle et le Club des jeunes hypertensiologues se mobilisent en faveur de la vaccination contre le SARS CoV-2 des patients qui ont une hypertension artérielle compliquée. Communiqué de presse, 11 janvier 2021 [En ligne]. Paris: SFHTA; 2021.
http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2021/01/CP-Vaccin-Covid_12012021.pdf

203. Société française de lutte contre le sida, TRT-5 CHV. VIH et COVID-19. Pour une vaccination des PVVIH immunodéprimées. Communiqué, 25 janvier 2021 [En ligne]. Paris: SFLS; 2021.

<https://www.trt-5.org/covid-19-et-vih/>

204. Société française de pédiatrie. Avis relatif à la vaccination contre la COVID-19 en pédiatrie, 5 février 2021 [En ligne]. Paris: SFP; 2021.

https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/medias/documents/lettre_vaccin_covid_sfp_2021-02-08_0.docx

205. Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. Stratégie de vaccination pour les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Recommandations de la SFGM-TC [En ligne]. Pierre-Bénite: SFGM-TC; 2021.

<https://www.sfgm-tc.com/la-societe-francophone-de-greffe-de-moelle-et-de-therapie-cellulaire/actualites/3257-recommandations-sur-la-vaccination>

206. Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation, Société francophone de transplantation. Vaccination contre la COVID-19 chez les patients transplantés d'organes solides, 5 janvier 2021 [En ligne]. Chabanière: SFNDT; 2021.

<https://www.sfndt.org/actualites/vaccination-contre-la-covid-19-chez-les-patients-transplantes-dorganes-solides>

207. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive,

Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, et al. Chapitre 21.01. Vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de cancers digestifs. Version 11/02/2021. Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)©. Paris: SNFGE; 2021.

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_sous-chap-21.01.-vaccin_covid-19_et_cancers-digestifs_2021-02-11.pdf

208. Société nationale française de gastroentérologie, Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif, Fédération francophone de cancérologie digestive, Association française pour l'étude du foie. Recommandations de la SNFGE, du GETAID, de la FFCD et de l'AFEF pour la vaccination contre le SARS-CoV-2 des patients atteints de maladies chroniques de l'appareil digestif, 15 janvier 2021. Paris: SNFGE; 2021.

https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandation_s/covid-19_recommandations-vaccinales-maladies-chroniques-appareil-digestif_snfge-getaid-ffcd-afef_2021-01-15_version_courte.pdf

209. Trisomie 21 France. Trisomie 21 et vaccination contre la COVID. Communiqué, 17 janvier 2021. Saint-Etienne: Trisomie 21 France; 2021.

<https://trisomie21-france.org/wp-content/uploads/2021/01/CP-17-01-2021-Vaccin-et-trisomie-21.pdf>

Participants

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants à ce travail et tout particulièrement le Dr Dominique ABITEBOUL, le Pr Olivier EPAULARD, le Pr Judith MUELLER, le Pr Claire ROUBAUD-BAUDRON, pour leur implication dans la relecture et la synthèse des données ainsi que l'ensemble des membres de la Commission technique des vaccinations.

La HAS remercie également Jean Ko, responsable de l'équipe chargée des données sur les soins de santé – section Innovation, Technologie, et analyse au sein des Centers for Disease Control and Prevention pour les analyses ad hoc réalisées à partir des données de COVID-NET.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

