

**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**

Laura Semenzato, Jérémie Botton, Jérôme Drouin, François Cuenot, Rosemary
Dray-Spira, Alain Weill, Mahmoud Zureik

rapport mis à jour le 18 février 2021

EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

Déclarations d'intérêt

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

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

Table des matières

RÉSUMÉ	3
INTRODUCTION	6
METHODES	7
Sources de données	7
Critères de jugement.....	9
Analyse statistique	10
Autorisation réglementaire et aspect éthique.....	10
RESULTATS.....	11
DISCUSSION	14
RÉFÉRENCES	39

RÉSUMÉ

Contexte : Dès le début de la pandémie de COVID-19, l'âge principalement, le genre masculin et diverses comorbidités ont été associés à des formes sévères de COVID-19.

Objectif : Connaître sur des données françaises les facteurs de risques médicaux et socio-économiques associés au risque d'hospitalisation pour COVID-19 et à celui de décès hospitalier.

Méthodes : En France le SNDS, avec tous les remboursements et prestations de l'assurance maladie et les données hospitalières du PMSI, permet d'estimer les risques d'environ cinquante maladies ou états de santé pour l'hospitalisation pour motif principal ou relié au COVID-19 et le décès à l'hôpital pour COVID-19. Une cohorte a été constituée de toutes les personnes vivantes au 15/02/2020 et ayant eu au moins une prestation de soin remboursée dans l'année précédente. Des modèles de Cox à risques proportionnels ont été utilisés pour estimer par des hazards ratios (HR) les associations entre chaque comorbidité et le risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19. Ces associations ont été réalisées avec ajustement sur l'âge et le sexe, puis avec ajustement multivarié incluant toutes les variables (hazards ratios ajustés HRa).

Résultats : Dans une population de 66 050 090 personnes, 87 809 (134 pour 100 000) ont été hospitalisées pour COVID-19 entre le 15 février 2020 et le 15 juin 2020 et un sous-groupe de 15 661 (24 pour 100 000) sont décédés à l'hôpital.

Une forte augmentation du risque a été observée avec l'âge, atteignant un risque d'hospitalisation pour COVID-19 plus de 5 fois plus élevé et un risque de décès à l'hôpital pour COVID-19 plus de 100 fois plus élevé chez les personnes âgées de 85 ans et plus (risque absolu respectivement de 750 et 268 pour 100 000) par rapport à celles de 40-44 ans.

Les hommes étaient plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 (HRa 1,38 [1,36-1,40]) et de décès à l'hôpital pour COVID-19 HRa 2,08 (2,01-2,16) par rapport aux femmes. 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 qui était associée négativement. Les associations les plus fortes étaient retrouvées pour l'hospitalisation comme pour le décès chez les personnes atteintes

d'une trisomie 21 (7,0 [6,1-8,1] et 22,9 [17,1-30,7] respectivement), d'un retard mental (3,8 [3,5-4,2] et 7,3 [6,1-8,8] respectivement), d'une transplantation rénale (4,6 [4,2-5,0] et 7,1 [6,0-8,4] respectivement), d'une transplantation du poumon (3,5 [2,4-5,3] et 6,2 [2,8-14,0] respectivement), de mucoviscidose (3,7 [2,6-5,3] pour l'hospitalisation et en cours d'investigation pour le décès), d'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse (4,2 [3,9-4,4] et 4,7 [4,2-5,2] respectivement) et de cancer actif du poumon (2,6 [2,4-2,8] et 4,0 [3,5-4,6] respectivement).

Les analyses stratifiées montraient 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. Les associations entre l'indice de défavorisation et le risque de COVID-19 (hospitalisation avec COVID-19 ou décès) étaient fortes en dessous de 80 ans avec un risque de décès multiplié par deux chez les plus défavorisés par rapport au plus favorisés.

Conclusion : Cette étude de cohorte nationale permet de confirmer des associations avec la plupart des maladies et états de santé en France et de fournir des données sur des conditions de santé moins fréquentes, utiles en particulier pour cibler les populations prioritaires lors des campagnes de vaccination.

Mots clés : Covid-19 ; hospitalisation ; décès ; facteurs médicaux ; maladies chroniques ; facteurs sociodémographiques ; SNDS ; PMSI.

Ce qui est connu

- ❖ L'âge est le facteur de risque principal de développement d'une forme sévère de COVID-19.
- ❖ Le genre masculin et plusieurs comorbidités (cardio-vasculaires, obésité, hypertension, cancer actif...) sont associées à un risque plus élevé d'hospitalisation et/ou de décès lié au COVID-19.

Ce qui est nouveau

- ❖ Nous avons réalisé dans cette étude l'analyse quasi-exhaustive des données de la population française, avec plus de 66 millions de personnes incluses lors de la première vague de l'épidémie.
- ❖ 47 maladies chroniques ont été étudiées et mises en relation avec le risque de développement d'une forme sévère de COVID-19 (87 809 hospitalisations et 15 661 décès hospitaliers).
- ❖ La grande taille de l'étude a permis une estimation précise du risque d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 lié aux pathologies les plus courantes et une évaluation du risque lié aux pathologies moins fréquentes.
- ❖ 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 qui était associée négativement.
- ❖ Plusieurs pathologies étaient associées en population générale à des risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour COVID-19 supérieur à 2 et de décès supérieur à 4 : [respectivement, Trisomie 21 7,0 (6,1-8,1) et 22,9 (17,1-30,7) ; retard mental 3,8 (3,5-4,2) et 7,3 (6,1-8,8) ; Transplantation rénale 4,6 (4,2-5,0) et 7,1 (6,0-8,4) ; Transplantation du poumon 3,5 (2,4-5,3) et 6,2 (2,8-14,0) ; Mucoviscidose 3,7 (2,6-5,3) pour l'hospitalisation et en cours d'investigation pour le décès; Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse 4,2 (3,9-4,4) et 4,7 (4,2-5,2) ; Cancer actif du poumon 2,6 (2,4-2,8) et 4,0 (3,5-4,6)].

INTRODUCTION

Le syndrome respiratoire aigu sévère lié à l'infection par coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) est apparu en Chine fin 2019 et est très vite devenu une pandémie mondiale. Le virus s'est en effet propagé rapidement dans le monde, infectant 104 millions de personnes et tuant plus de 2,3 millions de personnes au 30 janvier 2021.

Dès le début de la pandémie, l'âge a été reconnu comme le principal facteur de risque d'hospitalisation et/ou de décès pour COVID-19, de même que les patients souffrant de certaines comorbidités ont été identifiés comme présentant un sur-risque¹⁻³. Dans une étude basée sur 17 millions de patients (29% de la population anglaise et 72% des assurés répertoriés dans la base de données du NHS) et incluant 10 900 décès liés au COVID-19, les patients atteints de maladies cardiovasculaires, de diabète, de maladies respiratoires dont l'asthme sévère, d'obésité, d'antécédents récents de cancer hématologique ou d'autres cancers, ainsi que les patients présentant des affections rénales, hépatiques, neurologiques ou des maladies auto-immunes présentaient un sur-risque de décès pour COVID-19⁴. Un autre article chez des patients danois testés par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a trouvé des résultats similaires : avec près de 425 000 patients testés, 11 122 étaient des cas positifs dont 20% étaient hospitalisés. Parmi les comorbidités les plus fréquentes, les patients hypertendus, obèses ou diabétiques étaient à risque plus élevé d'hospitalisation et de décès. Les auteurs ont aussi mis en évidence que les pathologies rénales diagnostiquées à l'hôpital et la transplantation d'organes étaient des facteurs de risque importants, de même que les patients souffrant de toxicomanie, de troubles liés à l'usage de l'alcool ou de troubles psychiatriques semblaient plus vulnérables face à la COVID-19⁵.

La France bénéficie d'un système national et obligatoire de protection sociale couvrant ainsi l'ensemble de la population. En 2018, 35% de la population française étaient atteints d'une pathologie chronique⁶. Notre étude permet par son effectif important d'identifier les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités associées à un sur-risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19 en France.

METHODES

Sources de données

Nous avons réalisé une étude de cohorte à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre l'intégralité de la population française, soit 67 millions d'habitants, et a largement été utilisé en France afin de mener des études en pharmaco-épidémiologie⁷⁻¹⁶.

Depuis 2006, un identifiant unique individuel et anonymisé permet de relier les informations contenues dans deux principales bases de données: le DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes, base de données nationale des remboursements de l'Assurance Maladie) et le PMSI (Programme de médicalisation des Systèmes d'Information, base de données nationales hospitalières). Le DCIR comprend des informations à l'échelle individuelle sur le remboursement des soins médicaux ambulatoires, des tests de laboratoire et des médicaments selon la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). Les dépenses de santé des patients atteints d'affection de longue durée (ALD) comme par exemple le cancer ou le diabète sont intégralement prises en charge financièrement et leur diagnostic enregistré selon la Classification Internationale des Maladies, 10^e révision (CIM-10).

Le PMSI renseigne les dates d'admission et de sortie de tout séjour hospitalier en France en établissement public ou privé. Les diagnostics médicaux sont codés selon la classification CIM-10 et les principales procédures médicale ou chirurgicale selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

A partir du SNDS, les patients bénéficiant d'au moins un remboursement de soin de santé après la date du 15 février 2019 ont été inclus. Les nouveau-nés de 2020, les jumeaux de moins de 18 ans et les résidents étrangers ont été exclus du fait de difficultés d'identification, de même que les personnes avec des valeurs manquantes sur l'âge et le sexe ou décédés avant le 15 février 2020, considérée dans cette étude comme la date de début de l'épidémie de COVID-19 en France.

Caractéristiques sociodémographiques et maladies chroniques

Nous avons considéré l'âge, le sexe ainsi que la région de résidence du patient comme variables démographiques. L'âge a été défini en variable catégorielle par tranches quinquennale d'âge. Nous avons utilisé l'indice de défavorisation sociale comme mesure du statut socio-économique. Cet indicateur est basé à l'échelle de la 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.

La Cartographie des Pathologies et des Dépenses est un outil développé à partir du DCIR et du PMSI permettant l'identification de pathologies à partir d'algorithmes médicaux ¹⁷ (ici, 47 ont été étudiées) basés sur les motifs d'hospitalisation, les diagnostics d'ALD et/ou le remboursement de traitements spécifiques de certaines pathologies, ce en remontant jusque dans les 4 années précédentes. La définition détaillée de ces algorithmes d'identification est publique et accessible en français (https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf).

Les algorithmes de la cartographie ont ainsi permis l'identification de patients atteints d'un certain nombre de pathologies en 2019 et ont été complétés par l'identification des patients obèses, tabagiques, présentant des troubles liés à l'usage d'alcool ou d'opiacés, des personnes atteintes de trisomie 21, des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, pulmonaire ou hépatique. Les principaux éléments de ces algorithmes sont présentés dans le matériel supplémentaire S1. Ainsi, les pathologies chroniques considérées sont les maladies cardiométaboliques telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies et/ou traitement par hypolipémiant ou les maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et leurs séquelles, insuffisance cardiaque, maladies coronariennes, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, valvulopathies, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), les maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose), la mucoviscidose, l'embolie pulmonaire, les cancers du sein féminins, du poumon, de la prostate, colorectal et autres, en distinguant les cancers actifs de ceux en surveillance ou rémission, les maladies inflammatoires ou de la peau (maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI], polyarthrite

rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et maladies associées, psoriasis), les troubles mentaux et du comportement, les maladies neurodégénératives, certaines anomalies chromosomiques (trisomie 21), l'hémophilie, l'infection par le VIH, les maladies hépatiques, l'insuffisance rénale chronique sévère et les transplantations du cœur, du poumon et du foie.

Critères de jugement

Les séjours hospitaliers sont habituellement intégrés aux données du SNDS au mois de juillet de l'année suivante. Cependant, en avril 2020, le gouvernement français a incité les hôpitaux à une remontée exceptionnelle et accélérée des séjours en lien avec la COVID-19 (hebdomadaire ou bimensuelle) appelée PMSI « fast-track ». Notre étude porte sur les données de sortie d'hospitalisation disponibles au 30 septembre 2020. A cette date, 95% des patients hospitalisés pour COVID-19 ont pu être chaînés aux données de remboursements par l'identifiant anonymisé avec 87 809 patients admis avant le 15 juin 2020 en diagnostic principal ou relié pour COVID-19 (et non hospitalisés pour une autre cause avec un diagnostic associé de COVID-19), correspondant à la période de la 1^{ère} vague épidémique. Parmi eux, 15 661 patients hospitalisés sont décédés de la COVID-19 avant le 15 juillet 2020. Les décès ont été identifiés à partir de l'état civil et des déclarations des hôpitaux. 94,4% des décès ont été retrouvés dans les deux registres de données ; 5,6% n'ont été remontées que par les hôpitaux au moment de l'analyse. On notera cependant pour ces 5,6% un arrêt long et permanent de la consommation médicale qui est en faveur d'une identification correcte du décès.

Le critère de jugement principal est la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 à partir du 15 février 2020. Le critère de jugement secondaire est la survenue du décès lors d'une hospitalisation pour COVID-19 à partir du 15 février 2020. La date de censure est au 15 juin 2020 pour le critère d'hospitalisation pour COVID-19 et au 15 juillet 2020 pour le décès chez les patients toujours hospitalisés pour COVID-19 au 15 juin 2020.

Analyse statistique

Nous avons décrit les associations brutes entre les critères de jugement et les caractéristiques sociodémographiques ainsi que les différentes comorbidités identifiées.

Des modèles de Cox à risques proportionnels ont été utilisés pour estimer les associations entre chaque comorbidité et le risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19. Ces associations ont été réalisées avec ajustement sur l'âge et le sexe dans un premier temps, puis avec ajustement multivarié incluant toutes les variables préalablement citées.

Des analyses stratifiées sur l'âge ont été effectuées en distinguant les patients de moins de 80 ans de ceux âgés de 80 ans et plus.

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

Autorisation réglementaire et aspect éthique

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un ensemble de bases de données strictement anonymes, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI).

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Décret no 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles Art. R. 1461-13 et 14. Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations permanentes qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes habilitées en profil 30 ou 108. Ce travail a été déclaré avant sa mise en route sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS.

RESULTATS

Au total, 66 050 090 d'individus ont été identifiés avec au moins un remboursement de soin de santé après le 15 février 2019. La description de la cohorte est présentée en Table 1. L'âge médian était 43 ans (intervalle interquartile(IQR) 22 -62 ans) : il était de 70 ans (IQR 54-83) pour les patients hospitalisés et 83 ans (IQR (73 à 89) pour les patients décédés. Parmi l'ensemble des 66 millions de personnes, 3,8 millions (5,8%) ont été identifiés comme diabétiques, 11,9 millions (18%) hypertendus, 6,7 millions (10%) dyslipidémiques ou traités par hypolipémiants, 5 millions (7,6%) avec une maladie cardiovasculaire, 3,5 millions (5,3%) avec une maladie respiratoire chronique et 4,3 millions (6,5%) avec un trouble névrotique ou de l'humeur ou faisaient l'usage d'antidépresseurs.

Entre le 15 février et le 15 juin 2020, 87 809 patients (134 pour 100 000) ont été hospitalisés pour COVID-19 dont 15 661 (24 pour 100 000) sont décédés à l'hôpital. La durée médiane de séjour dans l'ensemble de la population des sujets hospitalisés pour COVID-19 était de 8 jours (intervalle interquartile allant de 2 à 14 jours).

Les associations entre facteurs sociodémographiques ou maladies chroniques et risque d'hospitalisation pour COVID-19 ou de décès hospitalier pour COVID-19 sont présentées Table 2 et Figures 2a et 2b. L'âge était de loin le principal facteur de risque d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 (Figures 2a and 2b). Après ajustement sur le sexe, les risques d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19 augmentaient de façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40-44, le risque d'hospitalisation était doublé chez les 60-64 (HR 2,29 ; IC95% 2,20 - 2,39), triplé chez les 70-74 (HR 2,99 ; IC95% 2,88 - 3,12), multiplié par 6 chez les 80-84 (HR 6,01 ; IC95% 5,77 - 6,25) et par 12 chez les 90 ans et plus (HR 12,21 ; IC95% 11,73 - 12,71). [Risque absolu d'hospitalisation 870 pour 100 000]. L'association était plus marquée encore pour le risque de décès avec, par rapport aux 40-44 ans, un risque multiplié par 12 chez les 60-64 (HR 12,60 ; IC95% 9,62 - 16,51), par 30 chez les 70-74 (HR 32,77 ; IC95% 25,16 - 42,67), par 100 chez les 80-84 (HR 106,43 ; IC95% 81,87 - 138,36) et par presque 300 chez les 90 ans et plus (HR 280,42 ; IC95% 215,83 - 364,34) [Risque absolu de décès 322 pour 100 000]. Ces risques relatifs étaient atténués après prise en compte de l'ensemble des comorbidités. Les

hommes étaient plus à risque d'hospitalisation pour COVID-19 (HR ajusté [HRa] 1,38; IC 95% 1,36-1,40) et de décès en milieu hospitalier pour COVID-19 (HRa 2,08; IC 95% 2,01-2,16) que les femmes. Comme attendu, l'Île-de-France et le Grand Est ont été les régions les plus concernées par la 1^{ère} vague épidémique et se retrouvent avec un risque augmenté d'hospitalisation et de décès pour COVID-19, plus de 10 fois le risque de décès observé en Bretagne ou Nouvelle Aquitaine. On retrouvait également une augmentation constante de risque d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier avec l'indice de défavorisation : les individus dans le quintile des plus défavorisés avaient un HRa de 1,45 (IC 95% 1,42-1,48) et de 1,38 (IC 95% 1,31-1,45) respectivement en comparaison au quintile des moins défavorisés.

Le tabagisme était négativement associé au risque d'hospitalisation pour COVID-19 (HRa 0,86; IC 95% 0,84-0,89) et positivement associé au risque de décès en milieu hospitalier (HRa 1,10; IC 95% 1,01-1,18) en analyse multivariée.

La plupart des pathologies chroniques étaient associées positivement aux risques d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier, à l'exception de la dyslipidémie négativement associée (HRa 0,89; IC95% 0,87-0,90 et HRa 0,84; IC 95% 0,81-0,88 respectivement) en analyse multivariée.

Pour six affections, le risque absolu de décès hospitalier dépassait 300 pour 100 000 : insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse 745 pour 100 000, démence (incluant la maladie d'Alzheimer) 462 pour 100 000, transplantation du poumon 446 pour 100 000, Insuffisance cardiaque 376 pour 100 000, cancer actif du poumon 334 pour 100 000 et transplantation rénale 322 pour 100 000.

Les associations positives les plus fortes avec le risque d'hospitalisation pour COVID-19 ont été retrouvées chez des patients atteints de trisomie 21 (HRa 7,03; IC 95% 6,13-8,07), de retard mental (HRa 3,83; IC95% 3,52-4,16), de mucoviscidose (HRa 3,74; IC 95% 2,62-5,34), de transplantation pulmonaire (HRa 3,53; IC95% 2,35-5,29), de transplantation rénale (HRa 4,55; IC 95% 4,18-4,95), d'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse (HRa 4,16; IC 95% 3,92-4,42) et de cancer du

poumon actif (HRa 2,60; IC 95% 2,40-2,81). Le diabète (HRa 1,64; IC 95% 1,61-1,67), l'obésité (HRa 1,63; IC 95% 1,57-1,70), l'hypertension (HRa 1,17; IC 95% 1,15-1,19), les maladies cardiovasculaires (HRa le plus élevé pour l'insuffisance cardiaque avec HRa 1,44; IC 95% 1,40-1,48), les maladies respiratoires chroniques (HRa 1,56; IC 95% 1,53-1,59), les cancers actifs et les maladies neurodégénératives étaient associés à un sur-risque d'hospitalisation pour COVID-19.

Les associations positives les plus fortes avec le risque de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier ont été retrouvées chez des patients atteints des comorbidités suivantes : la trisomie 21 (HRa 22,9; IC 95% 17,1-30,7) (risque absolu 143 pour 100 000), le retard mental (HRa 7,31; IC 95% 6,05-8,82), la transplantation pulmonaire (HRa 6,2; IC 95% 2,75-14,0), la transplantation rénale (HRa 7,08; IC 95% 5,97-8,40), l'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse (HRa 4,65; IC 95% 4,17-5,19) et le cancer du poumon actif (HRa 4,00; IC 95% 3,50-4,57). Les patients diabétiques (HRa 1,75; IC 95% 1,68-1,81), obèses (HRa 1,56; IC 95% 1,39-1,76), hypertendus (HRa 1,15; IC 95% 1,10-1,19), avec maladies cardiovasculaires (risque le plus élevé pour l'insuffisance cardiaque avec un HRa 1,54; IC 95% 1,47-1,62), maladie respiratoire chronique (HRa 1,48; IC 95% 1,42-1,55), cancer actif et maladies neurodégénératives présentaient un sur-risque de décès en milieu hospitalier.

Les analyses stratifiées multivariées montraient des associations plus fortes entre les critères de jugement liés à une forme sévère de COVID-19 et certaines pathologies chroniques comme le diabète ou les cancers (table 3 et figures 3a et 3b) chez les patients de moins de 80 ans. Les risques relatifs de décès en milieu hospitalier pour cancer du sein actif chez la femme ou cancer actif du poumon ont ainsi été retrouvés plus élevés chez les moins de 80 ans (respectivement HRa 3,30; IC 95% 2,68-4,07 et HRa 5,03; IC 95% 4,30-5,89) que chez les 80 ans et plus (respectivement HRa 1,01; IC 95% 0,77-1,34 et HRa 2,21; IC 95% 1,68-2,9). 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 (IC 95% 1,84-2,16) alors que le rapport des risques était proche de 1 chez les 80 ans et plus.

DISCUSSION

Dans cette vaste étude de cohorte nationale quasi-exhaustive de 66 050 090 patients, la plupart des pathologies chroniques étudiées étaient associées à un sur-risque d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier.

L'âge était de loin le principal facteur de risque, avec un risque de décès 100 fois plus élevé chez les 85-89 ans comparé aux 40-44 ans, alors que le risque de décès mis en évidence dans l'étude de Williamson et al⁴ chez les patients de 80 ans et plus comparé aux 50-60 ans était 20 fois supérieur, ou 30 fois supérieur chez les 80-90 ans comparé aux 50-60 ans dans l'étude de Reilev et al⁵. Nous savons que les personnes âgées sont plus vulnérables face à la maladie du fait probablement du déclin de leurs défenses immunitaires. La réplication virale est alors moins bien contrôlée et la réponse inflammatoire de l'organisme accentuée. Par ailleurs, les cytokines semblent directement contribuer à l'hypercoagulation et prédisposent ainsi au risque d'ischémie et de thrombose³. L'association entre l'âge et le risque de COVID-19 est connue depuis le début de l'épidémie et a bien été décrite. La diminution des associations observée avant et après prise en compte de l'ensemble des comorbidités montre que l'effet de l'âge est expliqué en partie par l'augmentation du risque de ces pathologies avec le vieillissement.

Le genre masculin était également systématiquement retrouvé comme associé à une forme sévère de COVID-19. Comme mentionné par Zheng et al¹⁸, le chromosome X et les hormones sexuelles pourraient avoir un rôle protecteur chez la femme face au COVID-19 en participant à l'immunité innée et adaptative. Il n'est pas non plus exclu qu'au moins une partie de la différence de risque entre les hommes et les femmes soit liée à un comportement plus à risque des hommes alors plus enclins à développer certaines comorbidités ou à se contaminer.

Nous avons identifié un sur-risque chez les patients les plus défavorisés après ajustement multivarié, suggérant comme dans l'étude de Williamson et al⁴ que d'autres facteurs sociaux (logement, nombre de membres du foyer familial, transport, profession,...) que les éléments médicaux pourraient également jouer un rôle dans le développement d'une forme sévère de COVID-19.

Un autre facteur de risque important de développement d'une forme sévère de la maladie était l'obésité, probablement associée à une réponse pro-inflammatoire¹⁹. Dans notre étude, l'obésité était sous-estimée : en effet, nous ne prenons en compte que les formes les plus sévères nécessitant une hospitalisation ou le recours à la chirurgie bariatrique, l'indice de masse corporelle (IMC) n'étant pas renseigné dans notre base de données. Si l'effet propre de l'obésité n'est, pour cette raison, pas directement interprétable, il est probable que, en tant que facteur d'ajustement pour d'autres pathologies, une partie de sa variabilité soit prise en compte par l'intermédiaire d'autres pathologies chroniques comme le diabète, ou dans une moindre mesure l'hypertension, permettant ainsi de réduire le biais de confusion résiduel potentiel.

Si un risque accru de mortalité autour de 2 a souvent été décrit chez les patients atteints de maladie rénale^{4,19-22}, nous avons estimé un risque 4 fois plus élevé de décès chez les patients dialysés, proche de celui décrit dans une l'étude de Williamson⁴.

Deux études ont trouvé un sur-risque de décès d'environ 3 chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe (sans distinction)^{4,5}. Nous avons pu étudier de façon plus spécifique le risque de transplantation rénale, cardiaque, pulmonaire et hépatique et constater une hétérogénéité de risque allant de HRa 0.72 (0.27 – 1.94) pour la transplantation hépatique à 7.08 (5.97 – 8.4) pour la transplantation rénale.

Le risque associé au diabète variait de manière importante selon les études ^{4,5,19-25}. Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par le niveau d'HbA1c^{4,21} ou le type²³ de diabète, et pourrait également être liée à l'utilisation dans ces études de différentes définitions du diabète ou encore de différences dans la prise en compte des facteurs d'ajustement. L'estimation de 1,8 mise en évidence dans notre étude était similaire à celles de Williamson et al⁴ et Reilev et al⁵. Le risque associé au traitement de l'hypertension semblait plus faible que celui retrouvé dans la littérature^{5,19-22,24}. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Nous considérons en analyse multivariée un grand nombre de pathologies cardiovasculaires. L'ajustement sur des facteurs intermédiaires pourrait réduire la relation entre l'hypertension et la gravité du COVID-19. Une autre explication pourrait venir

de la prise de différents traitements hypertenseur au sein de la population : nous avons pu montrer que le risque de développer une forme sévère de COVID-19 était plus faible chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par sartan en comparaison aux patients traités par inhibiteur calcique (IC)⁷. Nous avons également mis en évidence un risque plus élevé d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires^{4,5,19,20,24,26}, notamment chez les patients insuffisants cardiaques (HRa 1,44; IC95% 1,4-1,48 et HRa 1.54; IC95% 1,47-1,62 respectivement).

Le risque accru associé aux maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose) trouvé semblait cohérent avec la littérature^{4,5,19,20,22,26}.

Les patients atteints de cancer actif sont également plus à risque de décès que ceux en rémission^{4,25}, avec une augmentation de risque maximum de 4 chez les patients atteints d'un cancer actif du poumon.

Les maladies psychiatriques et neurodégénératives ont été identifiées comme à risque plus élevé d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier avec un risque jusqu'à 7 fois plus élevé de décès chez les personnes atteintes d'un retard mental. Les troubles psychotiques et la démence étaient 2 fois plus à risque de décès en milieu hospitalier, risque dans la tranche basse des estimations actuelles^{4,20,22,24}. Il est cependant difficile d'expliquer ce sur-risque observé. Si d'un côté nous pourrions émettre l'hypothèse que certains patients souffrant de troubles psychologiques pourraient avoir moins de contact avec l'extérieur et seraient alors moins à risque d'être infectés par le virus, il est aussi possible que certains patients aient plus de difficultés à suivre certaines recommandations sur les barrières sanitaires²⁰.

La dyslipidémie, identifiée par la prise d'un traitement hypolipémiant dont les statines ou codée lors d'une d'hospitalisation, est une des seules comorbidités associée à un risque plus faible d'hospitalisation pour COVID-19 ou de décès en milieu hospitalier, peut-être en raison de la propriété antiinflammatoire des statines^{19,22,26}.

Un résultat plus mitigé est observé chez les patients tabagiques dans cette étude. Bien qu'une association négative ait déjà été retrouvée avec le risque de développer une forme sévère de COVID-19^{4,13,19,20}, les mécanismes sous-jacents restent mal compris, le risque de décès pour autre cause en lien avec les risques associés au tabagisme étant lui bien établi.

L'objectif de notre étude n'était pas d'évaluer un effet causal des comorbidités recensées mais plutôt d'identifier les principaux facteurs pronostics ou prédictifs indépendamment associés au risque d'hospitalisation pour COVID-19 ou au risque de décès en milieu hospitalier pour COVID-19. Il est donc possible que nous ayons ajusté sur des facteurs intermédiaires. Ainsi, l'hypertension, le diabète ou l'obésité étant des comorbidités augmentant le risque de développer d'autres maladies cardiovasculaires, leur risque en lien avec la COVID-19 a pu être sous-estimé dans les modèles ajustés. Santé Publique France a estimé 103 451 hospitalisations pour COVID-19 en France entre le 1^{er} mars et le 16 juin 2020, dont 19 090 décès en milieu hospitalier. A partir du PMSI « fast-track », 105 434 patients ont été hospitalisés en lien avec la COVID-19 entre le 15 février et le 15 juin 2020, dont 93 406 patients admis avec un diagnostic principal ou relié au COVID-19. Nous avons en effet choisi de ne pas considérer dans nos analyses les patients hospitalisés pour autre cause avec un diagnostic associé de COVID-19 lors du séjour. Le chaînage des patients COVID-19 avec notre population d'étude nous a amené à travailler sur la quasi-totalité des patients hospitalisés, avec 87 809 hospitalisations pour COVID-19, soit 94% (chiffre établi après chaînage avec les données de remboursement et application des mêmes critères d'inclusion que notre population d'étude).

Le SNDS est une base médico-administrative nous permettant à date d'avoir une des études les plus exhaustives, avec l'analyse d'un grand nombre de comorbidités nous permettant ainsi d'identifier les personnes à plus haut risque d'hospitalisation et de décès pour COVID-19. Notre étude en population générale à partir de l'exhaustivité des données de remboursement devrait limiter le risque de biais de sélection. De plus, le fait de ne pas restreindre aux patients hospitalisés lors de l'étude de la mortalité ou aux patients testés positifs au COVID-19 lors de l'étude du risque d'hospitalisation devrait nous prémunir de biais de collision.

On notera que l'information n'est pas exhaustive uniquement sur des caractéristiques de comportement comme l'obésité ou le tabagisme qui sont sous-estimés dans cette base de données.

Par ailleurs de nombreux patients résidant d'établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont décédés du Covid-19 sans avoir été hospitalisé, et sans que ce nombre soit connu avec précisions²⁷. Sur l'ensemble de l'épidémie en France il y a eu 74 800 décès du Covid dont 52 562 à l'hôpital (70,3%) à la date du 28 janvier 2021. Et même si nous avons concentré notre analyse sur les patients nécessitant une admission spécifiquement pour le virus, des erreurs de diagnostic restent possibles notamment au début de l'épidémie lorsque les analyses PCR n'étaient pas disponibles facilement sur tout le territoire.

Nous noterons enfin une évolution significative des mesures sanitaires prises sur la période d'étude, avec l'instauration d'un confinement entre le 17 mars et le 11 mai 2020 puis la mise en place de mesures moins restrictives telles que la distanciation sociale et les gestes barrière ou l'obligation du port du masque dans les transports en commun. La prise en charge hospitalière du COVID-19 a elle aussi évolué au cours de l'épidémie. Ces mesures ont pu jouer en partie sur l'ampleur des associations estimées.

En conclusion, l'âge est le principal facteur de risque d'hospitalisation ou de décès en milieu hospitalier pour COVID-19. La plupart des comorbidités analysées sont associées à un sur-risque de développer une forme sévère de COVID-19, incluant entre autres la trisomie 21, la transplantation rénale ou pulmonaire, l'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les antécédents cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, les cancers actifs et les maladies neurodégénératives. Cette étude vise à permettre aux patients et aux professionnels de santé d'acquérir une meilleure connaissance des pathologies chroniques qui rendraient les patients plus vulnérables au développement d'une forme sévère de COVID-19 et ainsi à optimiser leur prise en charge. Elle met également en lumière pour les autorités de santé les populations pouvant être des cibles prioritaires des campagnes de vaccination.

Figure 1: Flow-chart

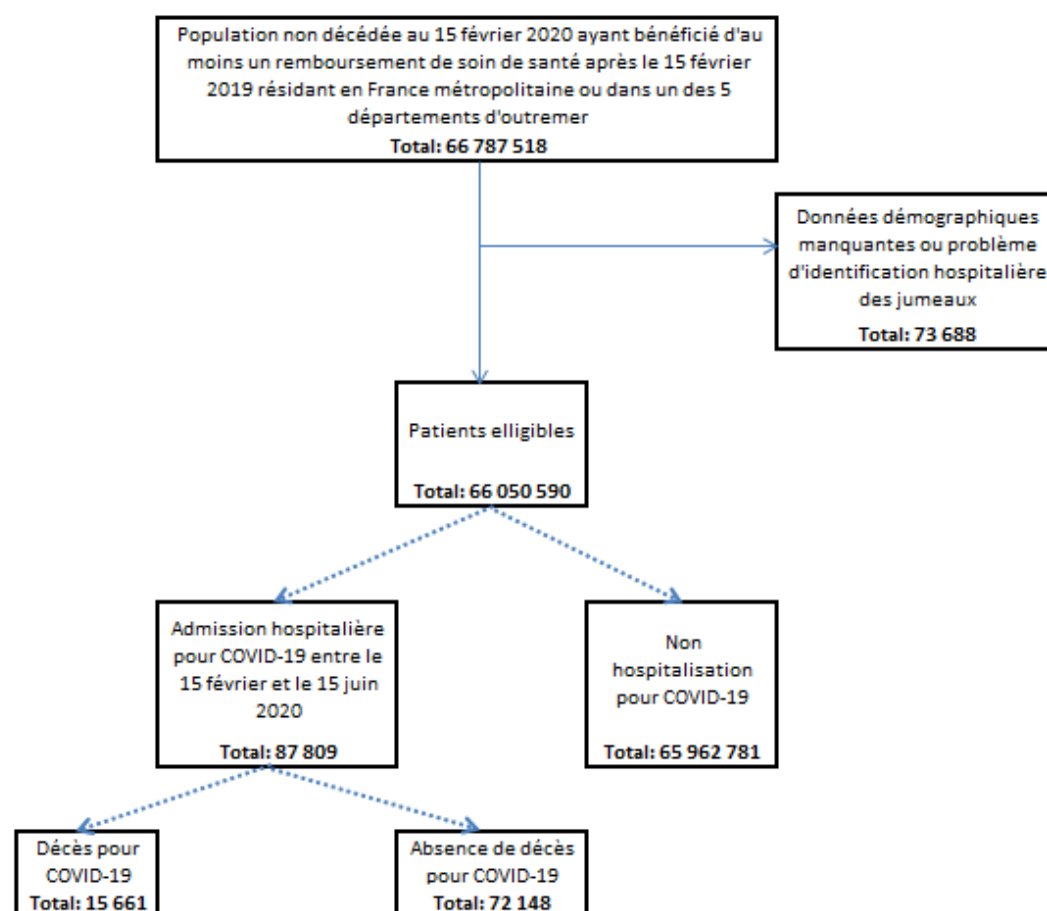
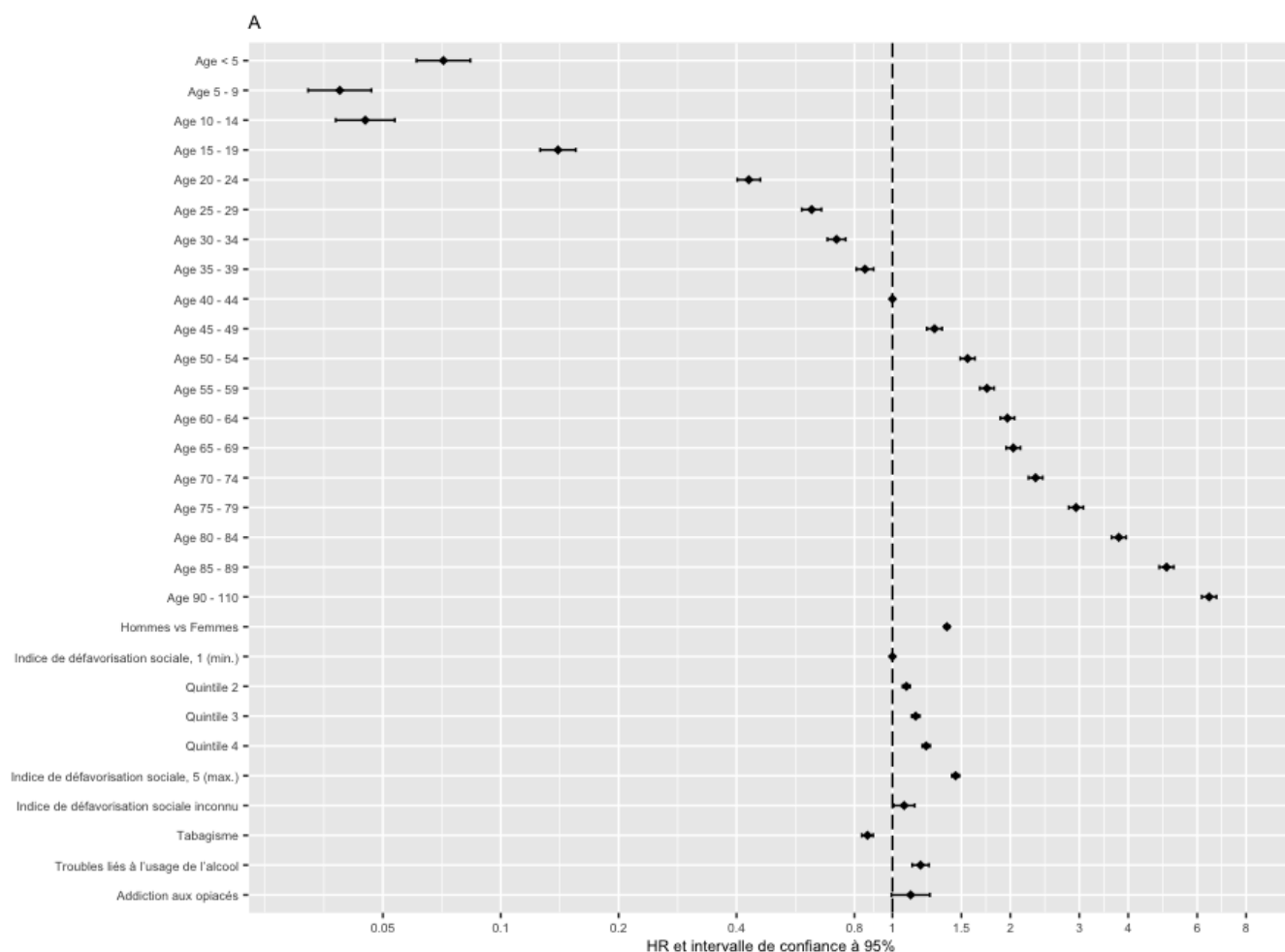


Figure 2a: Estimation des risques relatifs d'hospitalisation pour COVID-19 à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié (pour des raisons d'échelle, les variables sociodémographiques (à l'exception de la région non représentée) sont présentées sur un graphique séparé). Echelle logarithmique.



B

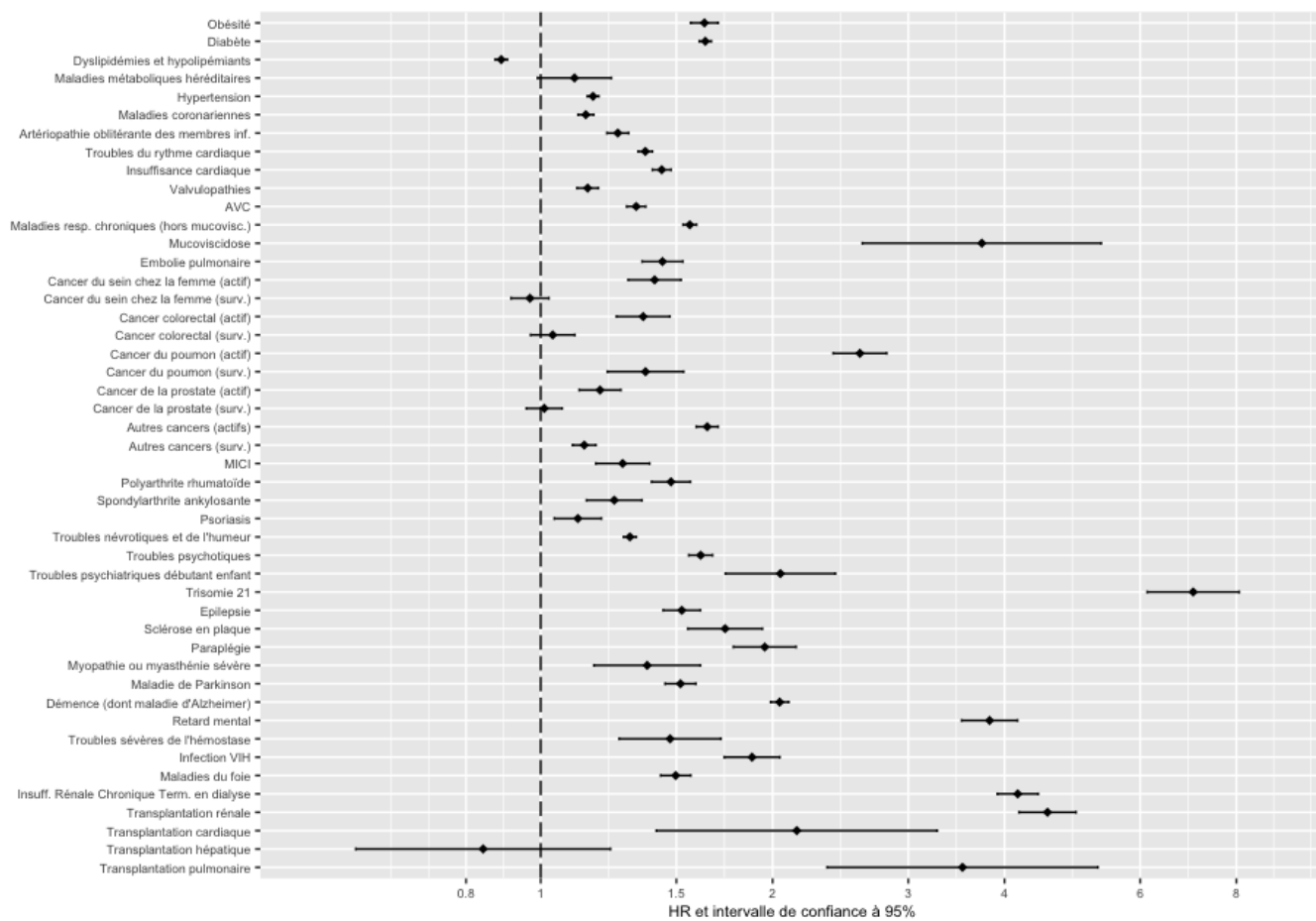
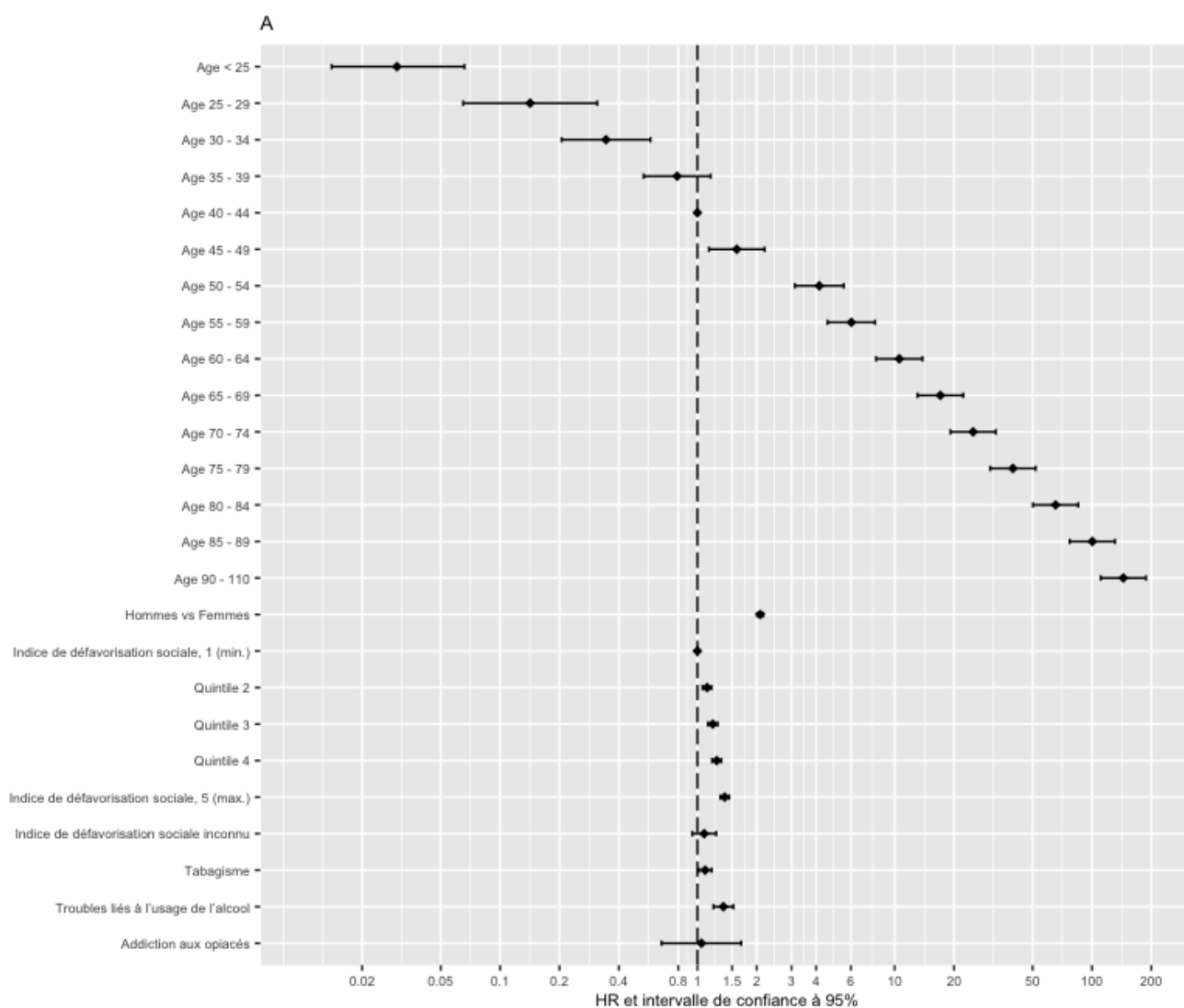


Figure 2b: Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié (pour des raisons d'échelle, les variables sociodémographiques (à l'exception de la région non représentée) sont présentées sur un graphique séparé). Echelle logarithmique.



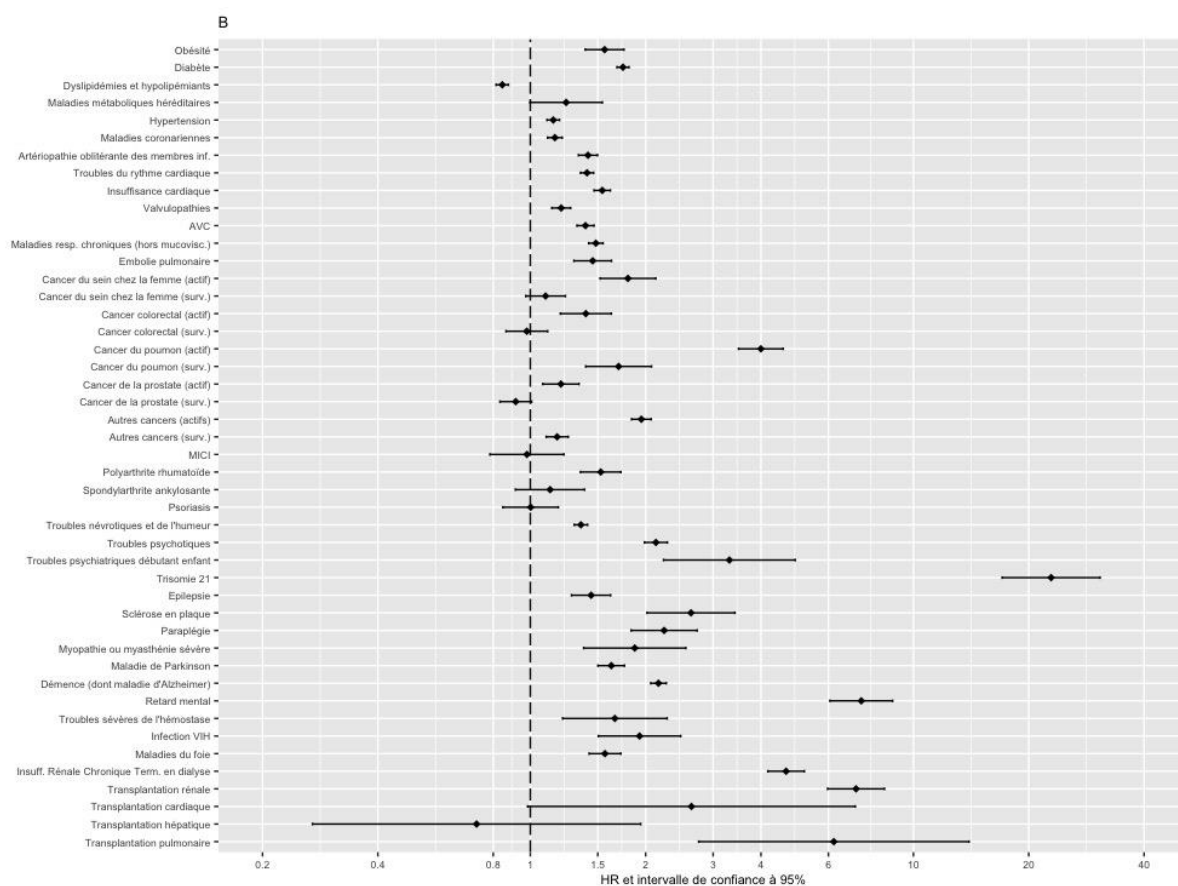


Figure 3a: Estimations des risques relatifs d'hospitalisation pour COVID-19 à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié stratifié sur l'âge: <80 ans et 80 ans et plus. Echelle logarithmique (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets).

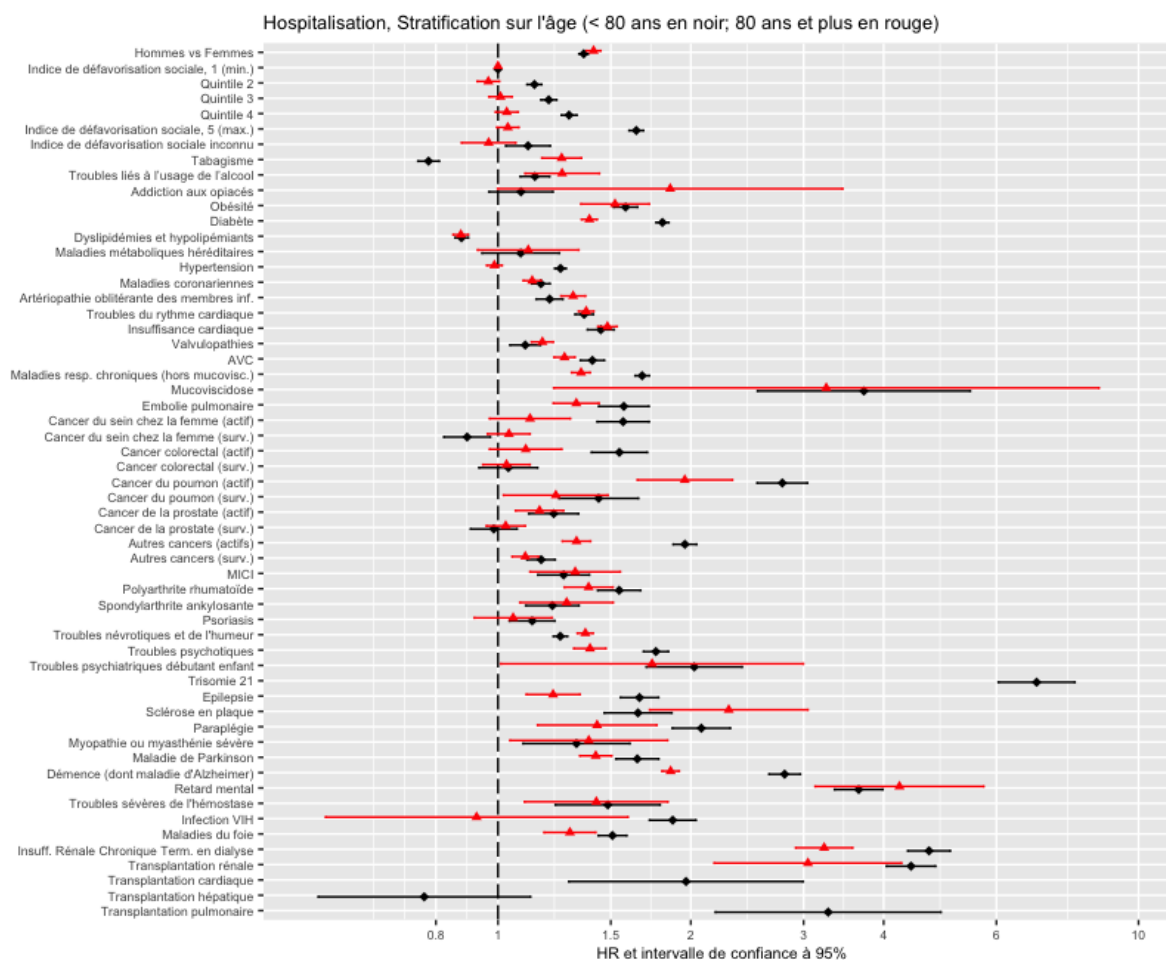


Figure 3b: Estimations des risques relatifs de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier à partir d'un modèle de Cox avec ajustement multivarié stratifié sur l'âge: <80 ans et 80 ans et plus. Echelle logarithmique (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets).

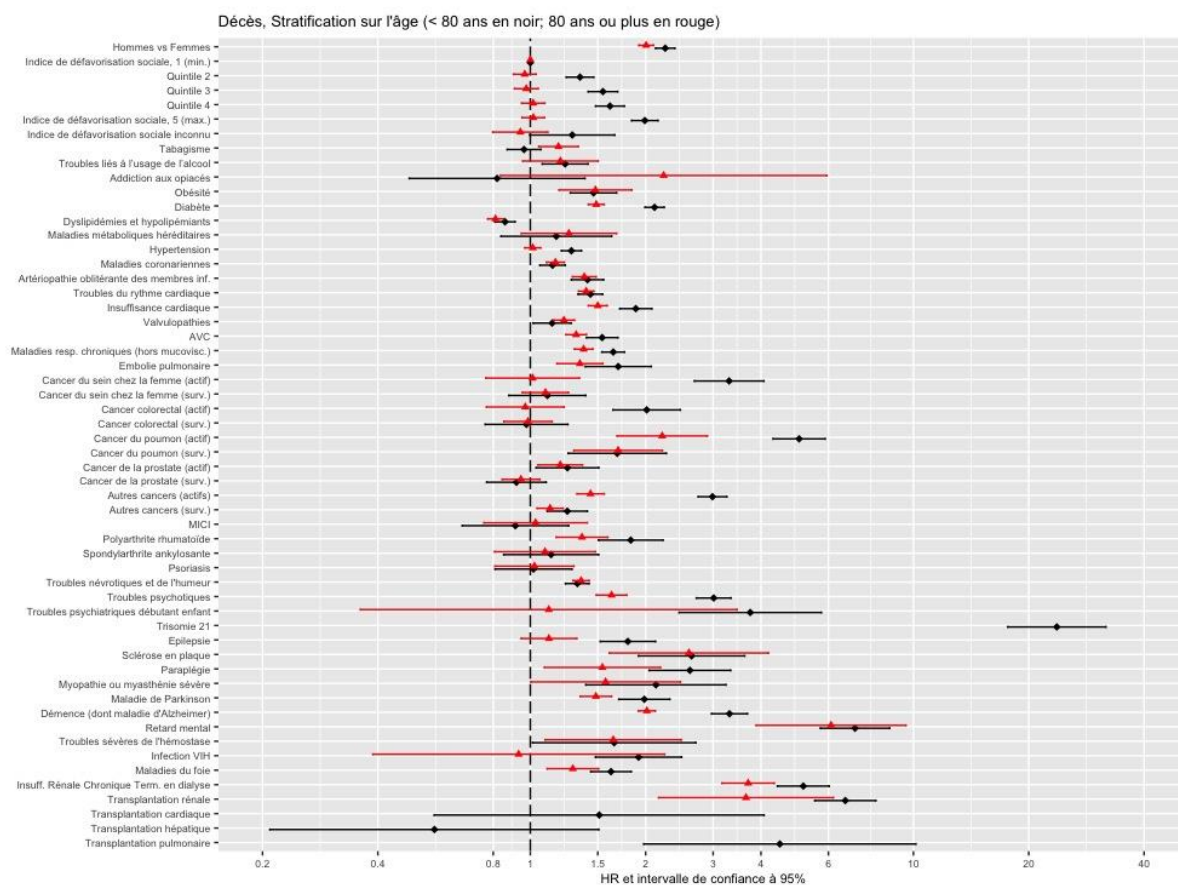


Table 1: Description de la cohorte : effectif global, nombre de patients hospitalisés pour COVID-19 et nombre de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier.

	Effectif global		Nombre de patients hospitalisés pour COVID-19		Nombre de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier	
	66 050 590	% colonne	87 809	% ligne	15 661	% ligne
Caractéristiques socio-démographiques						
Age (années) - moyenne (écart-type)	43 (24)		67 (19)		80 (12)	
Age						
< 5	2 928 823	4,4%	161	0,01%	1	0,00%
5 - 9	3 912 876	5,9%	115	0,00%	1	0,00%
10 - 14	4 005 913	6,1%	133	0,00%		0,00%
15 - 19	3 881 938	5,9%	393	0,01%	2	0,00%
20 - 24	3 619 129	5,5%	1 123	0,03%	3	0,00%
25 - 29	3 727 718	5,6%	1 772	0,05%	7	0,00%
30 - 34	4 100 006	6,2%	2 285	0,06%	19	0,00%
35 - 39	4 209 706	6,4%	2 780	0,07%	45	0,00%
40 - 44	4 113 768	6,2%	3 252	0,08%	57	0,00%
45 - 49	4 416 462	6,7%	4 554	0,10%	100	0,00%
50 - 54	4 417 700	6,7%	5 746	0,13%	273	0,01%
55 - 59	4 366 478	6,6%	6 705	0,15%	417	0,01%
60 - 64	4 084 019	6,2%	7 381	0,18%	711	0,02%
65 - 69	3 846 402	5,8%	7 478	0,19%	1 119	0,03%
70 - 74	3 690 137	5,6%	8 662	0,23%	1 655	0,04%
75 - 79	2 301 857	3,5%	7 548	0,33%	1 795	0,08%
80 - 84	1 893 802	2,9%	8 727	0,46%	2 657	0,14%
85 - 89	1 449 669	2,2%	9 562	0,66%	3 303	0,23%
90 - 110	1 084 187	1,6%	9 432	0,87%	3 496	0,32%
Sexe						
Féminin	34 328 810	52,0%	41 043	0,12%	6 302	0,018%
Masculin	31 721 780	48,0%	46 766	0,15%	9 359	0,030%
Régions						
Ile de France	11 979 153	291,2%	30 009	0,25%	5 612	0,05%
Grand Est	5 399 178	131,2%	12 939	0,24%	2 894	0,05%

Hauts-de-France	5 889 172	143,2%	8 852	0,15%	1 729	0,03%
Auvergne-Rhône-Alpes	7 930 539	192,8%	8 535	0,11%	1 499	0,02%
Bourgogne-Franche-Comté	2 715 812	66,0%	4 303	0,16%	872	0,03%
Centre-Val-de-Loire	2 533 193	61,6%	2 264	0,09%	408	0,02%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 211 475	126,7%	7 971	0,15%	772	0,01%
Occitanie	5 908 406	143,6%	3 161	0,05%	444	0,01%
Nouvelle-Aquitaine	5 951 085	144,7%	2 724	0,05%	388	0,01%
Normandie	3 243 885	78,9%	2 455	0,08%	379	0,01%
Pays de la Loire	3 767 317	91,6%	2 319	0,06%	359	0,01%
Bretagne	3 302 556	80,3%	1 289	0,04%	212	0,01%
Corse	248 255	6,0%	193	0,08%	27	0,01%
Guadeloupe	375 670	9,1%	122	0,03%	23	0,01%
Martinique	350 992	8,5%	148	0,04%	16	0,00%
Guyane	190 720	4,6%	168	0,09%	8	0,00%
La Réunion	876 870	21,3%	157	0,02%	3	0,00%
Mayotte	101 513	2,5%	161	0,16%	13	0,01%
Unknown	74 799	1,8%	39	0,05%	3	0,00%
Indice de défavorisation sociale (quintiles)						
1 (moins défavorisé)	12 950 270	19,6%	20 893	0,16%	3 847	0,03%
2	12 768 656	19,3%	14 699	0,12%	2 536	0,02%
3	12 690 988	19,2%	14 375	0,11%	2 451	0,02%
4	12 498 209	18,9%	15 117	0,12%	2 814	0,02%
5 (plus défavorisé)	12 277 322	18,6%	20 860	0,17%	3 734	0,03%
Unknown	2 865 145	4,3%	1 865	0,07%	279	0,01%
Habitudes de vie						
Tabagisme	2 343 597	3,5%	3 976	0,17%	799	0,03%
Troubles liés à l'usage de l'alcool	871 686	1,3%	2 206	0,25%	319	0,04%
Addiction aux opiacés	208 109	0,3%	308	0,15%	18	0,01%
Comorbidités						
Cardiométaboliques						
Obésité	875 385	1,3%	2 461	0,28%	296	0,03%
Diabète	3 806 155	5,8%	19 231	0,51%	4 798	0,13%
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	6 711 385	10,2%	23 617	0,35%	5 679	0,08%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	113 702	0,2%	317	0,28%	82	0,07%
Hypertension	11 942 507	18,1%	43 544	0,36%	10 716	0,09%
Maladies coronariennes	1 954 933	3,0%	10 678	0,55%	3 124	0,16%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	643 753	1,0%	4 231	0,66%	1 395	0,22%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	2 273 991	3,4%	16 254	0,71%	5 210	0,23%
Insuffisance cardiaque	694 978	1,1%	7 578	1,09%	2 613	0,38%
Valvulopathies	645 480	1,0%	4 802	0,74%	1 593	0,25%

AVC	855 651	1,3%	5 626	0,66%	1 748	0,20%
Respiratory						
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	3 522 735	5,3%	12 789	0,36%	3 064	0,09%
Mucoviscidose	8 584	0,0%	32	0,37%	-	-
Embolie pulmonaire	149 031	0,2%	1 065	0,71%	309	0,21%
Cancer						
Cancer du sein chez la femme (actif)	211 500	0,3%	630	0,30%	142	0,07%
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	477 360	0,7%	1 250	0,26%	284	0,06%
Cancer colorectal (actif)	127 752	0,2%	615	0,48%	167	0,13%
Cancer colorectal (sous surveillance)	207 976	0,3%	898	0,43%	250	0,12%
Cancer du poumon (actif)	66 785	0,1%	621	0,93%	223	0,33%
Cancer du poumon (sous surveillance)	49 399	0,1%	301	0,61%	100	0,20%
Cancer de la prostate (actif)	202 266	0,3%	1 029	0,51%	337	0,17%
Cancer de la prostate (sous surveillance)	297 872	0,5%	1 424	0,48%	445	0,15%
Autres cancers (actifs)	713 122	1,1%	3 944	0,55%	1 240	0,17%
Autres cancers (sous surveillance)	885 598	1,3%	3 451	0,39%	963	0,11%
Maladies inflammatoires et de la peau						
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	268 185	0,4%	600	0,22%	78	0,03%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	287 753	0,4%	1 172	0,41%	268	0,09%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	222 067	0,3%	569	0,26%	90	0,04%
Psoriasis	297 025	0,4%	787	0,26%	142	0,05%
Maladies psychologiques et neurodégénératives						
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	4 264 936	6,5%	14 574	0,34%	3 402	0,08%
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	762 620	1,2%	3 384	0,44%	940	0,12%
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	165 622	0,3%	146	0,09%	25	0,02%
Trisomie 21	33 541	0,1%	208	0,62%	48	0,14%
Epilepsie	321 047	0,5%	1 302	0,41%	292	0,09%
Sclérose en plaques	113 064	0,2%	324	0,29%	58	0,05%
Paraplégie	91 416	0,1%	463	0,51%	103	0,11%
Myopathie or myasthenie	46 191	0,1%	153	0,33%	41	0,09%
Maladie de Parkinson	244 730	0,4%	1 934	0,79%	645	0,26%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	610 320	0,9%	7 850	1,29%	2 819	0,46%
Retard mental	126 180	0,2%	583	0,46%	120	0,10%
Autres pathologies						
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	49 786	0,1%	167	0,34%	39	0,08%
Infection au VIH	146 204	0,2%	575	0,39%	64	0,04%
Maladies du foie	397 282	0,6%	2 170	0,55%	487	0,12%
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	45 924	0,1%	1 099	2,39%	342	0,74%
Transplantation rénale	42 525	0,1%	547	1,29%	137	0,32%

Transplantation cardiaque	1 669	0,0%	22	1,32%	4	0,24%
Transplantation hépatique	5 021	0,0%	27	0,54%	4	0,08%
Transplantation du poumon	1 345	0,0%	25	1,86%	6	0,45%

Table 2: Risques relatifs (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour les critères d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets).

	Hospitalisation pour COVID-19		Décès pour COVID-19 en milieu hospitalier	
	Ajusté sur l'âge et le sexe	Ajustement sur l'ensemble des variables	Ajusté sur l'âge et le sexe	Ajustement sur l'ensemble des variables
Caractéristiques sociodémographiques				
Age				
< 5	0,07 (0,06 - 0,08)	0,07 (0,06 - 0,08)	0,02 (0 - 0,17)	0,03 (0 - 0,19)
5 - 9	0,04 (0,03 - 0,04)	0,04 (0,03 - 0,05)	0,02 (0 - 0,13)	0,02 (0 - 0,14)
10 - 14	0,04 (0,03 - 0,05)	0,05 (0,04 - 0,05)		
15 - 19	0,13 (0,11 - 0,14)	0,14 (0,13 - 0,16)	0,04 (0,01 - 0,15)	0,04 (0,01 - 0,17)
20 - 24	0,39 (0,37 - 0,42)	0,43 (0,4 - 0,46)	0,06 (0,02 - 0,19)	0,07 (0,02 - 0,21)
25 - 29	0,6 (0,57 - 0,64)	0,62 (0,59 - 0,66)	0,14 (0,06 - 0,3)	0,14 (0,06 - 0,31)
30 - 34	0,71 (0,67 - 0,75)	0,72 (0,68 - 0,76)	0,34 (0,2 - 0,57)	0,34 (0,2 - 0,58)
35 - 39	0,84 (0,8 - 0,88)	0,85 (0,81 - 0,9)	0,78 (0,52 - 1,15)	0,79 (0,53 - 1,17)
40 - 44	1	1	1	1
45 - 49	1,3 (1,24 - 1,36)	1,28 (1,22 - 1,34)	1,63 (1,18 - 2,25)	1,58 (1,14 - 2,19)
50 - 54	1,64 (1,57 - 1,72)	1,56 (1,49 - 1,62)	4,44 (3,34 - 5,91)	4,15 (3,12 - 5,52)
55 - 59	1,94 (1,86 - 2,03)	1,74 (1,67 - 1,82)	6,88 (5,22 - 9,08)	6,03 (4,57 - 7,96)
60 - 64	2,29 (2,2 - 2,39)	1,97 (1,89 - 2,05)	12,6 (9,62 - 16,51)	10,55 (8,05 - 13,83)
65 - 69	2,47 (2,38 - 2,58)	2,03 (1,95 - 2,12)	21,15 (16,21 - 27,6)	17,05 (13,05 - 22,27)
70 - 74	2,99 (2,88 - 3,12)	2,32 (2,22 - 2,42)	32,77 (25,16 - 42,67)	24,98 (19,16 - 32,57)
75 - 79	4,21 (4,04 - 4,39)	2,94 (2,82 - 3,07)	57,64 (44,28 - 75,03)	39,74 (30,48 - 51,82)
80 - 84	6,01 (5,77 - 6,25)	3,78 (3,63 - 3,95)	106,43 (81,87 - 138,36)	65,42 (50,23 - 85,22)
85 - 89	8,82 (8,48 - 9,18)	5,01 (4,8 - 5,23)	181,69 (139,84 - 236,08)	100,4 (77,09 - 130,77)
90 - 110	12,21 (11,73 - 12,71)	6,44 (6,16 - 6,72)	280,42 (215,83 - 364,34)	144,25 (110,74 - 187,91)
Sexe masculin	1,46 (1,44 - 1,48)	1,38 (1,36 - 1,4)	2,26 (2,19 - 2,34)	2,08 (2,01 - 2,16)
Régions				
Ile de France	1	1	1	1
Grand Est	0,81 (0,79 - 0,83)	0,7 (0,68 - 0,71)	0,88 (0,84 - 0,92)	0,74 (0,7 - 0,78)
Hauts-de-France	0,55 (0,54 - 0,57)	0,45 (0,44 - 0,46)	0,55 (0,52 - 0,58)	0,45 (0,43 - 0,48)
Auvergne-Rhône-Alpes	0,37 (0,36 - 0,38)	0,35 (0,34 - 0,35)	0,31 (0,29 - 0,33)	0,28 (0,27 - 0,3)
Bourgogne-Franche-Comté	0,49 (0,48 - 0,51)	0,43 (0,42 - 0,45)	0,45 (0,42 - 0,48)	0,39 (0,36 - 0,42)
Centre-Val-de-Loire	0,28 (0,27 - 0,29)	0,26 (0,24 - 0,27)	0,23 (0,21 - 0,25)	0,21 (0,19 - 0,23)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0,48 (0,47 - 0,49)	0,46 (0,45 - 0,47)	0,22 (0,2 - 0,23)	0,2 (0,18 - 0,21)
Occitanie	0,17 (0,16 - 0,17)	0,15 (0,15 - 0,16)	0,11 (0,1 - 0,12)	0,1 (0,09 - 0,11)

Nouvelle-Aquitaine	0,14 (0,13 - 0,14)	0,13 (0,12 - 0,13)	0,09 (0,08 - 0,1)	0,08 (0,07 - 0,09)
Normandie	0,25 (0,24 - 0,26)	0,21 (0,2 - 0,22)	0,18 (0,16 - 0,2)	0,15 (0,14 - 0,17)
Pays de la Loire	0,21 (0,2 - 0,21)	0,19 (0,19 - 0,2)	0,15 (0,13 - 0,17)	0,14 (0,13 - 0,16)
Bretagne	0,12 (0,12 - 0,13)	0,12 (0,11 - 0,13)	0,1 (0,08 - 0,11)	0,09 (0,08 - 0,1)
Corse	0,24 (0,21 - 0,27)	0,22 (0,19 - 0,25)	0,15 (0,1 - 0,22)	0,13 (0,09 - 0,2)
Guadeloupe	0,11 (0,09 - 0,13)	0,11 (0,09 - 0,13)	0,11 (0,07 - 0,16)	0,11 (0,07 - 0,17)
Martinique	0,14 (0,12 - 0,16)	0,14 (0,12 - 0,17)	0,07 (0,04 - 0,12)	0,08 (0,05 - 0,13)
Guyane	0,55 (0,47 - 0,64)	0,56 (0,48 - 0,66)	0,2 (0,1 - 0,4)	0,22 (0,11 - 0,44)
La Réunion	0,08 (0,07 - 0,1)	0,08 (0,07 - 0,09)	0,01 (0 - 0,03)	0,01 (0 - 0,03)
Mayotte	1,14 (0,98 - 1,33)	1,24 (1,05 - 1,47)	0,82 (0,48 - 1,42)	1,06 (0,61 - 1,86)
Inconnue	0,2 (0,14 - 0,27)	0,21 (0,15 - 0,29)	0,07 (0,02 - 0,23)	0,08 (0,03 - 0,25)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (moins défavorisé)	1	1	1	1
2	0,71 (0,69 - 0,72)	1,09 (1,06 - 1,11)	0,66 (0,63 - 0,69)	1,12 (1,06 - 1,18)
3	0,65 (0,64 - 0,67)	1,15 (1,12 - 1,17)	0,57 (0,54 - 0,6)	1,2 (1,13 - 1,27)
4	0,68 (0,66 - 0,69)	1,22 (1,19 - 1,25)	0,63 (0,6 - 0,66)	1,25 (1,19 - 1,32)
5 (plus défavorisé)	0,97 (0,95 - 0,99)	1,45 (1,42 - 1,48)	0,86 (0,82 - 0,9)	1,38 (1,31 - 1,45)
Inconnu	0,42 (0,4 - 0,44)	1,07 (1,01 - 1,14)	0,33 (0,29 - 0,37)	1,08 (0,94 - 1,24)
Habitudes de vie				
Tabagisme	1,2 (1,16 - 1,24)	0,86 (0,84 - 0,89)	1,88 (1,75 - 2,02)	1,1 (1,01 - 1,18)
Troubles liés à l'usage de l'alcool	1,61 (1,54 - 1,69)	1,18 (1,12 - 1,24)	2,21 (1,98 - 2,48)	1,36 (1,21 - 1,52)
Addiction aux opiacés	1,42 (1,27 - 1,59)	1,11 (0,99 - 1,25)	1,74 (1,09 - 2,77)	1,05 (0,66 - 1,67)
Comorbidités				
Cardiométabolique				
Obésité	2,37 (2,28 - 2,47)	1,63 (1,57 - 1,7)	2,55 (2,27 - 2,86)	1,56 (1,39 - 1,76)
Diabète	2,03 (2 - 2,07)	1,64 (1,61 - 1,67)	2,14 (2,07 - 2,21)	1,75 (1,68 - 1,81)
Dyslipidémie et traitements hypolipémifiants	1,22 (1,2 - 1,24)	0,89 (0,87 - 0,9)	1,15 (1,11 - 1,19)	0,84 (0,81 - 0,88)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	1,38 (1,23 - 1,54)	1,11 (0,99 - 1,24)	1,64 (1,32 - 2,03)	1,24 (1 - 1,54)
Hypertension	1,46 (1,44 - 1,48)	1,17 (1,15 - 1,19)	1,44 (1,39 - 1,49)	1,15 (1,1 - 1,19)
Maladies coronaires	1,57 (1,54 - 1,6)	1,14 (1,12 - 1,17)	1,61 (1,55 - 1,68)	1,16 (1,11 - 1,21)
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	1,77 (1,72 - 1,83)	1,26 (1,22 - 1,3)	2,02 (1,91 - 2,13)	1,41 (1,33 - 1,5)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1,97 (1,94 - 2,01)	1,37 (1,34 - 1,4)	2,16 (2,08 - 2,24)	1,41 (1,35 - 1,46)
Insuffisance cardiaque	2,54 (2,48 - 2,6)	1,44 (1,4 - 1,48)	2,8 (2,68 - 2,92)	1,54 (1,47 - 1,62)
Maladies valvulaires	1,8 (1,74 - 1,85)	1,15 (1,11 - 1,19)	1,95 (1,85 - 2,06)	1,2 (1,14 - 1,27)
AVC	1,83 (1,78 - 1,88)	1,33 (1,29 - 1,37)	1,98 (1,88 - 2,08)	1,39 (1,32 - 1,47)
Respiratoire				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1,92 (1,88 - 1,96)	1,56 (1,53 - 1,59)	1,98 (1,9 - 2,06)	1,48 (1,42 - 1,55)
Mucoviscidose	6,19 (4,37 - 8,75)	3,74 (2,62 - 5,34)	-	-
Embolie pulmonaire	2,13 (2 - 2,26)	1,44 (1,35 - 1,53)	2,29 (2,05 - 2,56)	1,45 (1,3 - 1,63)

Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	1,49 (1,38 - 1,62)	1,41 (1,3 - 1,52)	1,99 (1,69 - 2,36)	1,8 (1,52 - 2,12)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	1,04 (0,98 - 1,1)	0,97 (0,92 - 1,02)	1,22 (1,08 - 1,37)	1,1 (0,97 - 1,23)
Cancer colorectal (actif)	1,55 (1,43 - 1,67)	1,36 (1,25 - 1,47)	1,63 (1,4 - 1,9)	1,4 (1,2 - 1,63)
Cancer colorectal (sous surveillance)	1,13 (1,06 - 1,21)	1,04 (0,97 - 1,11)	1,09 (0,96 - 1,24)	0,98 (0,86 - 1,11)
Cancer du poumon (actif)	3,6 (3,33 - 3,9)	2,6 (2,4 - 2,81)	5,7 (4,99 - 6,5)	4 (3,5 - 4,57)
Cancer du poumon (sous surveillance)	1,97 (1,76 - 2,21)	1,37 (1,22 - 1,53)	2,56 (2,1 - 3,12)	1,7 (1,4 - 2,07)
Cancer de la prostate (actif)	1,21 (1,13 - 1,28)	1,19 (1,12 - 1,27)	1,21 (1,08 - 1,35)	1,2 (1,08 - 1,34)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	1,05 (1 - 1,11)	1,01 (0,96 - 1,07)	0,96 (0,87 - 1,05)	0,92 (0,83 - 1,01)
Autres cancers (actifs)	1,82 (1,76 - 1,88)	1,65 (1,59 - 1,7)	2,14 (2,01 - 2,26)	1,95 (1,84 - 2,07)
Autres cancers (sous surveillance)	1,23 (1,19 - 1,27)	1,14 (1,1 - 1,18)	1,25 (1,17 - 1,33)	1,18 (1,1 - 1,26)
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	1,48 (1,37 - 1,61)	1,28 (1,18 - 1,38)	1,23 (0,99 - 1,54)	0,98 (0,78 - 1,22)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	1,6 (1,51 - 1,7)	1,48 (1,39 - 1,56)	1,64 (1,45 - 1,85)	1,53 (1,35 - 1,72)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	1,48 (1,36 - 1,6)	1,25 (1,15 - 1,35)	1,41 (1,15 - 1,74)	1,13 (0,91 - 1,39)
Psoriasis	1,3 (1,21 - 1,39)	1,12 (1,04 - 1,2)	1,17 (0,99 - 1,38)	1 (0,85 - 1,18)
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	1,6 (1,57 - 1,63)	1,31 (1,28 - 1,33)	1,8 (1,73 - 1,87)	1,36 (1,3 - 1,41)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	2,18 (2,11 - 2,26)	1,61 (1,56 - 1,67)	3,03 (2,83 - 3,23)	2,13 (1,99 - 2,28)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	3,31 (2,82 - 3,9)	2,05 (1,74 - 2,41)	7,68 (5,19 - 11,38)	3,32 (2,23 - 4,93)
Syndrome de Down	8,93 (7,79 - 10,23)	7,03 (6,13 - 8,07)	40,39 (30,37 - 53,71)	22,88 (17,05 - 30,7)
Epilepsie	2,29 (2,16 - 2,41)	1,52 (1,44 - 1,61)	2,37 (2,11 - 2,66)	1,44 (1,28 - 1,62)
Sclérose en plaques	2,11 (1,89 - 2,35)	1,74 (1,55 - 1,94)	3,39 (2,62 - 4,39)	2,63 (2,02 - 3,42)
Paraplégie	2,77 (2,52 - 3,03)	1,95 (1,78 - 2,15)	3,34 (2,75 - 4,05)	2,23 (1,83 - 2,73)
Myopathie or myasthénie	1,83 (1,56 - 2,15)	1,37 (1,17 - 1,61)	2,47 (1,82 - 3,36)	1,87 (1,38 - 2,55)
Maladie de Parkinson	1,88 (1,79 - 1,97)	1,52 (1,45 - 1,59)	2,04 (1,88 - 2,2)	1,63 (1,5 - 1,76)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	2,66 (2,6 - 2,73)	2,04 (1,99 - 2,1)	3,06 (2,93 - 3,2)	2,16 (2,06 - 2,26)
Retard mental	4,25 (3,92 - 4,61)	3,83 (3,52 - 4,16)	7,98 (6,67 - 9,56)	7,31 (6,05 - 8,82)
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	1,74 (1,49 - 2,03)	1,47 (1,26 - 1,71)	1,96 (1,43 - 2,69)	1,66 (1,21 - 2,28)
Infection au VIH	2,74 (2,53 - 2,98)	1,88 (1,73 - 2,04)	2,7 (2,11 - 3,46)	1,93 (1,51 - 2,47)
Maladies du foie	2,65 (2,54 - 2,77)	1,5 (1,43 - 1,57)	3,16 (2,89 - 3,46)	1,57 (1,42 - 1,72)
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	7,3 (6,88 - 7,75)	4,16 (3,92 - 4,42)	7,92 (7,11 - 8,82)	4,65 (4,17 - 5,19)
Transplantation rénale	7,18 (6,61 - 7,81)	4,55 (4,18 - 4,95)	11,29 (9,53 - 13,36)	7,08 (5,97 - 8,4)
Transplantation cardiaque	9,28 (6,12 - 14,08)	2,15 (1,41 - 3,27)	17,1 (6,41 - 45,58)	2,63 (0,98 - 7,05)
Transplantation hépatique	3,25 (2,23 - 4,74)	0,84 (0,58 - 1,23)	3,92 (1,47 - 10,46)	0,72 (0,27 - 1,94)
Transplantation du poumon	14,3 (9,7 - 21,08)	3,53 (2,35 - 5,29)	19,14 (8,53 - 42,97)	6,2 (2,75 - 13,96)

Table 3: Rapport des risques (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC) pour les critères d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès pour COVID-19 en milieu hospitalier: stratification des 80 ans et plus vs autres en analyse ajustée (Note: certaines associations n'ont pas été estimées du fait d'un nombre insuffisant de sujets ; les modèles ont été ajustés sur la variable catégorielle de l'âge).

	Hospitalisation pour COVID-19		Décès pour COVID-19 en milieu hospitalier	
	< 80	80 et plus	< 80	80 et plus
Caractéristiques socio-démographiques				
Sexe masculin	1,36 (1,34 - 1,38)	1,41 (1,37 - 1,45)	2,25 (2,12 - 2,39)	2,01 (1,92 - 2,1)
Régions				
Ile de France	1	1	1	1
Grand Est	0,65 (0,63 - 0,67)	0,85 (0,82 - 0,89)	0,58 (0,54 - 0,63)	0,92 (0,86 - 0,99)
Hauts-de-France	0,41 (0,4 - 0,42)	0,59 (0,56 - 0,62)	0,31 (0,29 - 0,34)	0,61 (0,57 - 0,66)
Auvergne-Rhône-Alpes	0,31 (0,3 - 0,32)	0,44 (0,42 - 0,46)	0,19 (0,18 - 0,21)	0,37 (0,34 - 0,4)
Bourgogne-Franche-Comté	0,4 (0,38 - 0,42)	0,53 (0,51 - 0,56)	0,25 (0,22 - 0,29)	0,54 (0,5 - 0,6)
Centre-Val-de-Loire	0,24 (0,22 - 0,25)	0,32 (0,29 - 0,34)	0,13 (0,11 - 0,16)	0,29 (0,26 - 0,33)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0,56 (0,54 - 0,58)	0,28 (0,26 - 0,29)	0,15 (0,13 - 0,17)	0,25 (0,23 - 0,27)
Occitanie	0,17 (0,16 - 0,17)	0,14 (0,13 - 0,15)	0,07 (0,06 - 0,09)	0,12 (0,11 - 0,14)
Nouvelle-Aquitaine	0,13 (0,13 - 0,14)	0,13 (0,12 - 0,14)	0,06 (0,05 - 0,07)	0,1 (0,09 - 0,12)
Normandie	0,22 (0,21 - 0,23)	0,21 (0,2 - 0,23)	0,13 (0,11 - 0,15)	0,18 (0,16 - 0,21)
Pays de la Loire	0,18 (0,17 - 0,19)	0,23 (0,21 - 0,25)	0,09 (0,07 - 0,11)	0,19 (0,17 - 0,22)
Bretagne	0,12 (0,11 - 0,12)	0,13 (0,12 - 0,15)	0,06 (0,05 - 0,08)	0,12 (0,1 - 0,14)
Corse	0,23 (0,2 - 0,28)	0,2 (0,15 - 0,26)	0,11 (0,06 - 0,2)	0,17 (0,11 - 0,28)
Guadeloupe	0,12 (0,1 - 0,15)	0,09 (0,06 - 0,13)	0,12 (0,07 - 0,22)	0,1 (0,05 - 0,19)
Martinique	0,16 (0,13 - 0,2)	0,1 (0,07 - 0,14)	0,06 (0,03 - 0,14)	0,1 (0,05 - 0,18)
Guyane	0,58 (0,49 - 0,69)	0,41 (0,24 - 0,7)	0,11 (0,03 - 0,34)	0,43 (0,18 - 1,06)
La Réunion	0,09 (0,08 - 0,11)	0,02 (0,01 - 0,04)	0,01 (0 - 0,04)	0,01 (0 - 0,06)
Mayotte	1,21 (1,01 - 1,44)	1,43 (0,85 - 2,39)	0,9 (0,45 - 1,82)	1,15 (0,43 - 3,1)
Inconnue	0,25 (0,17 - 0,35)	0,13 (0,06 - 0,27)		0,16 (0,05 - 0,49)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (moins défavorisé)	1	1	1	1
2	1,14 (1,11 - 1,17)	0,97 (0,93 - 1,01)	1,35 (1,24 - 1,47)	0,97 (0,9 - 1,04)
3	1,2 (1,17 - 1,24)	1,01 (0,97 - 1,05)	1,55 (1,42 - 1,69)	0,98 (0,91 - 1,05)
4	1,29 (1,26 - 1,33)	1,03 (0,99 - 1,08)	1,61 (1,48 - 1,76)	1,02 (0,95 - 1,09)
5 (plus défavorisé)	1,64 (1,6 - 1,69)	1,04 (1 - 1,08)	1,99 (1,84 - 2,16)	1,02 (0,95 - 1,09)
Inconnu	1,11 (1,03 - 1,21)	0,97 (0,88 - 1,07)	1,29 (1 - 1,66)	0,94 (0,8 - 1,11)

Habitudes de vie				
Tabagisme	0,78 (0,75 - 0,81)	1,26 (1,17 - 1,35)	0,96 (0,87 - 1,07)	1,18 (1,05 - 1,33)
Troubles liés à l'usage de l'alcool	1,14 (1,08 - 1,2)	1,26 (1,1 - 1,44)	1,23 (1,07 - 1,42)	1,2 (0,96 - 1,5)
Addiction aux opiacés	1,09 (0,97 - 1,22)	1,86 (1 - 3,45)	0,82 (0,48 - 1,39)	2,23 (0,84 - 5,94)
Comorbidités				
Cardiométabolique				
Obésité	1,58 (1,52 - 1,65)	1,52 (1,35 - 1,72)	1,46 (1,27 - 1,68)	1,48 (1,19 - 1,84)
Diabète	1,81 (1,77 - 1,85)	1,39 (1,35 - 1,43)	2,11 (1,99 - 2,24)	1,49 (1,42 - 1,56)
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	0,88 (0,86 - 0,9)	0,88 (0,85 - 0,9)	0,86 (0,81 - 0,91)	0,81 (0,77 - 0,85)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	1,09 (0,94 - 1,25)	1,12 (0,93 - 1,34)	1,17 (0,84 - 1,63)	1,26 (0,95 - 1,68)
Hypertension	1,25 (1,23 - 1,28)	0,99 (0,96 - 1,02)	1,28 (1,21 - 1,36)	1,02 (0,97 - 1,07)
Maladies coronaires	1,17 (1,13 - 1,21)	1,13 (1,1 - 1,17)	1,14 (1,06 - 1,23)	1,16 (1,1 - 1,23)
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	1,2 (1,15 - 1,26)	1,31 (1,25 - 1,37)	1,41 (1,28 - 1,55)	1,38 (1,29 - 1,49)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1,36 (1,32 - 1,41)	1,37 (1,34 - 1,41)	1,44 (1,33 - 1,55)	1,4 (1,34 - 1,47)
Insuffisance cardiaque	1,45 (1,38 - 1,52)	1,48 (1,43 - 1,53)	1,89 (1,71 - 2,08)	1,5 (1,42 - 1,59)
Maladies valvulaires	1,1 (1,04 - 1,17)	1,17 (1,13 - 1,22)	1,14 (1,02 - 1,28)	1,22 (1,15 - 1,31)
AVC	1,4 (1,35 - 1,47)	1,27 (1,22 - 1,32)	1,54 (1,4 - 1,69)	1,32 (1,24 - 1,4)
Respiratoire				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1,68 (1,64 - 1,72)	1,35 (1,3 - 1,39)	1,65 (1,54 - 1,76)	1,38 (1,3 - 1,46)
Mucoviscidose	3,73 (2,54 - 5,46)	3,27 (1,23 - 8,7)	-	-
Embolie pulmonaire	1,57 (1,44 - 1,72)	1,33 (1,22 - 1,44)	1,7 (1,39 - 2,07)	1,35 (1,17 - 1,55)
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	1,57 (1,43 - 1,72)	1,12 (0,97 - 1,3)	3,3 (2,68 - 4,07)	1,01 (0,77 - 1,34)
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	0,9 (0,82 - 0,97)	1,04 (0,96 - 1,12)	1,11 (0,88 - 1,4)	1,1 (0,95 - 1,26)
Cancer colorectal (actif)	1,55 (1,4 - 1,71)	1,11 (0,97 - 1,26)	2,01 (1,64 - 2,47)	0,97 (0,77 - 1,23)
Cancer colorectal (sous surveillance)	1,04 (0,93 - 1,15)	1,03 (0,95 - 1,12)	0,98 (0,76 - 1,25)	0,99 (0,85 - 1,14)
Cancer du poumon (actif)	2,78 (2,54 - 3,04)	1,96 (1,65 - 2,32)	5,03 (4,3 - 5,89)	2,21 (1,68 - 2,9)
Cancer du poumon (sous surveillance)	1,44 (1,25 - 1,66)	1,23 (1,02 - 1,49)	1,69 (1,26 - 2,27)	1,7 (1,3 - 2,21)
Cancer de la prostate (actif)	1,22 (1,12 - 1,34)	1,16 (1,07 - 1,27)	1,25 (1,04 - 1,51)	1,2 (1,05 - 1,37)
Cancer de la prostate (sous surveillance)	0,99 (0,91 - 1,07)	1,03 (0,96 - 1,1)	0,92 (0,77 - 1,1)	0,95 (0,84 - 1,06)
Autres cancers (actifs)	1,96 (1,88 - 2,04)	1,33 (1,26 - 1,4)	2,99 (2,74 - 3,26)	1,44 (1,32 - 1,56)
Autres cancers (sous surveillance)	1,17 (1,11 - 1,23)	1,1 (1,05 - 1,16)	1,25 (1,11 - 1,41)	1,13 (1,04 - 1,22)
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	1,27 (1,15 - 1,39)	1,32 (1,12 - 1,55)	0,91 (0,66 - 1,26)	1,03 (0,76 - 1,41)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	1,55 (1,43 - 1,67)	1,39 (1,27 - 1,51)	1,83 (1,51 - 2,22)	1,36 (1,17 - 1,59)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	1,22 (1,11 - 1,34)	1,28 (1,08 - 1,51)	1,13 (0,85 - 1,51)	1,09 (0,81 - 1,48)
Psoriasis	1,13 (1,04 - 1,23)	1,06 (0,92 - 1,22)	1,02 (0,81 - 1,29)	1,03 (0,81 - 1,3)
Maladies psychologiques et neurodégénératives				

Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	1,25 (1,22 - 1,28)	1,37 (1,33 - 1,41)	1,33 (1,24 - 1,42)	1,36 (1,29 - 1,43)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	1,76 (1,69 - 1,85)	1,39 (1,31 - 1,47)	3,01 (2,71 - 3,34)	1,63 (1,49 - 1,79)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	2,03 (1,7 - 2,41)	1,74 (1,01 - 3)	3,75 (2,45 - 5,75)	1,12 (0,36 - 3,47)
Syndrome de Down	6,93 (6,04 - 7,96)		23,68 (17,62 - 31,82)	
Epilepsie	1,66 (1,55 - 1,78)	1,22 (1,11 - 1,34)	1,8 (1,52 - 2,12)	1,12 (0,95 - 1,32)
Sclérose en plaques	1,65 (1,47 - 1,87)	2,29 (1,73 - 3,05)	2,64 (1,91 - 3,63)	2,6 (1,61 - 4,19)
Paraplégie	2,08 (1,87 - 2,31)	1,43 (1,15 - 1,77)	2,61 (2,04 - 3,34)	1,54 (1,09 - 2,19)
Myopathie or myasthénie	1,33 (1,09 - 1,61)	1,39 (1,04 - 1,84)	2,13 (1,4 - 3,24)	1,57 (1 - 2,47)
Maladie de Parkinson	1,65 (1,53 - 1,78)	1,42 (1,34 - 1,51)	1,98 (1,7 - 2,31)	1,48 (1,35 - 1,63)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	2,8 (2,65 - 2,97)	1,86 (1,8 - 1,92)	3,31 (2,97 - 3,69)	2,02 (1,91 - 2,12)
Retard mental	3,66 (3,35 - 3,99)	4,21 (3,11 - 5,71)	7,04 (5,71 - 8,67)	6,1 (3,88 - 9,57)
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	1,48 (1,23 - 1,79)	1,42 (1,1 - 1,84)	1,66 (1,01 - 2,71)	1,65 (1,09 - 2,48)
Infection au VIH	1,87 (1,72 - 2,04)	0,93 (0,54 - 1,6)	1,92 (1,48 - 2,48)	0,93 (0,39 - 2,24)
Maladies du foie	1,51 (1,43 - 1,59)	1,3 (1,18 - 1,42)	1,62 (1,44 - 1,84)	1,29 (1,11 - 1,51)
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	4,71 (4,36 - 5,08)	3,24 (2,92 - 3,59)	5,16 (4,42 - 6,03)	3,7 (3,16 - 4,34)
Transplantation rénale	4,41 (4,04 - 4,82)	3,05 (2,18 - 4,27)	6,64 (5,53 - 7,98)	3,66 (2,16 - 6,18)
Transplantation cardiaque	1,97 (1,29 - 3)		1,51 (0,56 - 4,08)	
Transplantation hépatique	0,77 (0,52 - 1,12)		0,56 (0,21 - 1,51)	
Transplantation du poumon	3,28 (2,18 - 4,92)		4,48 (1,98 - 10,15)	

Table S1: Algorithmes d'identification des pathologies cHRoniques.

Algorithmes d'identification des pathologies	
Habitudes de vie	
Tabagisme	Hospitalisation ou ALD avec CIM-10: Z716, F17, T652, Z720 depuis 2006 ou remboursement avec ATC N06AX12 ou N07BA depuis 2014 ou hospitalisation avec CIM-10: I731, J41, J42, J43, J44, T652 et remboursement d'un code ATC R03AC18 R03AC19 R03BB04 R03BB05 R03BB06 R03BB07 R03AL04 R03AL05 R03AK04 depuis 2014 ou Remboursement d'un substitut nicotinique ou d'une consultation en lien avec une addiction au tabac depuis 2006
Troubles liés à l'usage de l'alcool	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E244, E512, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, R780, T51, X45, X65, Y15, Y90, Y91, Y573, Z502, Z714, Z721 dans les 5 années précédentes ou remboursement d'un code ATC N07BB01, N07BB03, N07BB04, N07BB05 depuis 2014
Addiction aux opiacés	hospitalisation avec CIM-10: F11 dans les 5 années précédentes ou remboursement de traitements spécifiques dans les 5 années précédentes
Comorbidités	
Cardiométabolique	
Obésité	hospitalisation avec CIM-10: E66 (à l'exception des codes 'E6603', 'E6613', 'E6683', 'E6693') Chirurgie bariatrique dans les 5 années précédentes : actes CCAM HFCA001, HFCC003, HFFA001, HFFA011, HFFC004, HFFC018, HFGC900, HFKA001, HFKA002, HFKA003, HFMA009, HFMA010, HFMA011, HFMC006, HFMC007, HFMC008, HGCA009, HGCC027
Diabète	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E10 à E14 dans les 2 ans ou 3 remboursements d'un traitement spécifique, ATC A10 (hormis A10BX06) sur 12 mois, sur au moins une des 2 années passées ou hospitalisation avec CIM-10: G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3 chez les patients diabétiques
Dyslipidémie et traitements hypolipémiants	hospitalisation avec CIM-10 E78 ou au moins 3 remboursements en 2019 d'un traitement hypolipémiant, ATC2 C10
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	hospitalisation ou ALD avec CIM-10: E85 dans les 5 années précédentes ou ALD en 2019 "Maladies métaboliques héréditaires"
Hypertension	Au moins 3 remboursements en 2019 d'un traitement antihypertenseur
Maladies coronaires	ALD avec CIM-10: I20, I21 à I24 en 2019 ou hospitalisation avec CIM-10: I20, I200+0, I21 à I24 dans les 5 années précédentes
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	hospitalisation avec CIM-10: I70.2, I73.9, I74.0, I74.3, I74.4, I74.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I70, I73, I74 en 2019
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	hospitalisation avec CIM-10: I44, I45, I47 à I49 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I44, I45, I47 à I49 en 2019
Insuffisance cardiaque	hospitalisation avec CIM-10: I50, I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, IK76.1, J81 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I50, I11, I13 en 2019
Maladies valvulaires	hospitalisation avec CIM-10: I05 à I08, I34 à I39 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I05 à I08, I34 à I39 en 2019
AVC	hospitalisation avec CIM-10: I60 à I64, I67 à I69 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: I60 à I64, I67 à I69 en 2019
Respiratoire	
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	hospitalisation avec CIM-10: J40 à J47, J96 (hormis J96.0 ou J96.9), J98 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: J40 à J47, J96, J98 en 2019 ou au moins 3 remboursements d'un code ATC R03 en 2019
Mucoviscidose	hospitalisation avec CIM-10: E84 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: E84 en 2019
Embolie pulmonaire	hospitalisation avec CIM-10: I26 dans les 5 années précédentes
Cancer	
Cancer du sein chez la femme (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C50, D01 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C50, D01 débutant en 2019 ou 2018.

Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C50, D01 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C50, D01 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer du sein actif en 2018 ou 2019.
Cancer colorectal (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C18 à C20, D01.0, D01.1, D01.2 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C18 à C20 débutant en 2019 ou 2018.
Cancer colorectal (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C18 à C20, D01.0, D01.1, D01.2 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C18 à C20 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer colorectal actif en 2018 ou 2019.
Cancer du poumon (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C33, C34, D02.1, D02.2 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C33, C34 débutant en 2019 ou 2018.
Cancer du poumon (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C33, C34, D02.1, D02.2 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C33, C34 commençant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer du poumon actif en 2018 ou 2019.
Cancer de la prostate (actif)	hospitalisation avec CIM-10: C61, D07.5 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C61 débutant en 2019 ou 2018 ou 3 remboursement d'une hormonothérapie en 2019 ou 2018 (codes ATC G03HA01, L01CD04, L01XX11, L02AA01, L02AA04, L02AE01, L02AE02, L02AE03, L02AE04, L02AE05, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02BX02, L02BX03, V10BX01, V10XX).
Cancer de la prostate (sous surveillance)	hospitalisation avec CIM-10: C61, D07.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: C61 débutant avant 2018. Patients non hospitalisés pour cancer actif de la prostate en 2018 ou 2019.
Autres cancers (actifs)	hospitalisation avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin, D01.0, D01.1, D01.2, D07.5, D02.1, D02.2) dans les 2 années précédentes ou ALD avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin) débutant en 2019 ou 2018.
Autres cancers (sous surveillance)	hospitalisation avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin, D01.0, D01.1, D01.2, D07.5, D02.1, D02.2) dans les 5 années précédentes ou avec codes CIM-10 commençant par "C" (hormis C50 de sexe féminin, C18, C19, C20, C61, C33, C34) ou D00 à D09 (hormis D05 de sexe féminin) avant 2018.

Maladies inflammatoires et de la peau

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	hospitalisation avec CIM-10: K50, K51, M07.4, M07.5 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: K50, K51, M07.4, M07.5 en 2019
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	hospitalisation avec CIM-10: M06, M06, M08 (hormis M08.1), M09 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: M06, M06, M08 (hormis M08.1), M09 en 2019
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	hospitalisation avec CIM-10: M07 (hormis M07.4, M07.5), M08.1, M45, M46 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: M07 (hormis M07.4, M07.5), M08.1, M45, M46 en 2019
Psoriasis	2 remboursements dans les deux années précédentes d'un traitement spécifique (D05AX02, D05AX03, D05AX04, D05AX05, D05AX52)

Maladies psychologiques et neurodégénératives

Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	hospitalisation avec CIM-10: F30 à F34, F38 à F45, F48 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F30 à F34, F38 à F45, F48 en 2019 ou 3 remboursements d'un antidépresseur ATC N06A (hormis CIP13 3400933338022), Lithium code ATC N05AN01, Dépakote® CIP13 3400934876233, 3400934876691, 340093544427 ou Dépamide® code ATC N03AG02 en 2019
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	hospitalisation avec CIM-10: F20 à F25, F28, F29 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F20 à F25, F28, F29 en 2019 ou 3 remboursements d'un code ATC N05A (hormis N05AN01, N05AL06, CIP13 3400932896332) en 2019.
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	hospitalisation avec CIM-10: F80 à F84, F88 à F95, F98 dans les deux années précédentes ou ALD avec CIM-10: F80 à F84, F88 à F95, F98 en 2019.
Syndrome de Down	hospitalisation ou ALD avec Q90 dans les 5 années précédentes.
Epilepsie	hospitalisation avec CIM-10: G40, G41 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G40, G41 en 2019
Sclérose en plaques	hospitalisation avec CIM-10: G35 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G35 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (codes ATC L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, N07XX07, N07XX09)

Paraplégie	hospitalisation avec CIM-10: G82 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G82 en 2019
Myopathie or myasthénie	hospitalisation avec CIM-10: G70 à G73 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G70 à G7 en 2019
Maladie de Parkinson	hospitalisation avec CIM-10: G20, F02.3 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: G20 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (CIP13 3400933284398, codes ATC N04BA02, N04BA03, N04BC01, N04BC02, N04BC04, N04BC07, N04BD01, N04BD02, N04BX01, N04BX02 - hormis CIP7 3644494, 3644502, 3644525, 3644548, 3914841, 3918394, 3918402, 3918425, 3918448, 3927163, 3927217, 3927269, 3927298, 3933442, 3933502, 3933583, 3933637, 3935079, 3935263, 3935346, 3005943).
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	hospitalisation avec CIM-10: F00 à F03 (hormis F02.3, F02.4), G30, F05.1 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: F00 à F03 (hormis F02.3, F02.4) en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 ou en 2018 (codes ATC N06DA, N06DX01).
Retard mental	hospitalisation avec CIM-10: F70 à F73, F78, F79 dans les 2 années précédentes ou ALD avec CIM-10: F70 à F73, F78, F79 en 2019.
Autres pathologies	
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	hospitalisation avec CIM-10: D66, D67 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: D66 à D69 en 2019
Infection au VIH	hospitalisation avec CIM-10: B20 à B24, F02.4, Z21 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: B20 à B24, F02.4, Z21 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique en 2019 (codes ATC J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR04, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AR19, J05AR20, J05AR21, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12) ou remboursement d'un acte spécifique de biologie médicale en 2019 (0805, 0806, 1691, 4117, 4122)
Maladies du foie	hospitalisation avec CIM-10: B18, I85, K70 à F76, Z94.4 dans les 5 années précédentes ou ALD avec CIM-10: B18, I85, K70 à F76, Z94.4 en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement spécifique de l'hépatite B chronique en 2019 (codes ATC J05AF08, J05AF10, J05AF11, codes UCD 9212525, 9212531, codes CIP7 3519671, 3519694) ou 1 remboursement à la même date d'un interféron et de ribavirine en 2019 ou 1 délivrance d'un antiviral à action direct (AAD) contre le virus de l'hépatite C (VHC) en 2019 ou 1 remboursement d'un génotypage du VHC en 2019 ou 3 remboursements d'une PCR quantitative à ARN pour VHC, ou 2 remboursements et un diagnostic de fibrose hépatique.
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	45 jours d'hémodialyse ou au moins 1 jour de dialyse péritonéale en 2019 ou au moins 1 jour d'hémodialyse (et moins de 45 jours) en 2019 et une durée de traitement d'au moins 45 jours d'hémodialyse ou au moins 1 jour de dialyse péritonéale en 2018 et sans transplantation rénale ou suivi de transplantation rénale en 2019.
Transplantation rénale	Hospitalisation pour transplantation rénale en 2019 ou acte de transplantation rénale ou du pancréas et du rein par laparotomie en 2019 ou 3 remboursements d'un traitement immunosuppresseur utilisé lors du rejet de transplantation rénale en 2019 ou hospitalisation pour transplantation rénale ou suivi dans les 5 années précédentes.
Transplantation cardiaque	Acte CCAM de transplantation cardiaque (DZEA001 à DZEA004) dans les 5 années précédentes
Transplantation hépatique	Acte CCAM de transplantation hépatique (HLEA001, HLEA002) dans les 5 années précédentes
Transplantation du poumon	Acte CCAM de transplantation pulmonaire (GFEA001 à GFEA007) dans les 5 années précédentes

RÉFÉRENCES

1. Shi, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* **5**, 802 (2020).
2. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* **94**, 91–95 (2020).
3. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
4. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020).
5. Reilev, M. *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. *International Journal of Epidemiology* **00**, 14 (2020).
6. 2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie.pdf.
7. Semenzato, L. *et al.* Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension* (2021) doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
8. Bouillon, K. *et al.* Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA* **319**, 375 (2018).
9. Weill, A. *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* i2002 (2016) doi:10.1136/bmj.i2002.
10. Meyer, A. *et al.* Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med* **170**, 99 (2019).
11. Tubiana, S. *et al.* Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. 9.
12. Blotière, P.-O. *et al.* Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* **93**, e167–e180 (2019).

13. Zureik, M. et al. Nicotine-replacement therapy, as a surrogate of smoking, and the risk of hospitalization with Covid-19 and all-cause mortality: a nationwide, observational cohort study in France. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.28.20160630> (2020) doi:10.1101/2020.07.28.20160630.
14. Sbidian, E. et al. Comment on 'Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19' by König et al. Long-term exposure to hydroxychloroquine or chloroquine and the risk of hospitalisation with COVID-19: a nationwide, observational cohort study in 54 873 exposed individuals and 155 689 matched unexposed individuals in France. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218647 (2020) doi:10.1136/annrheumdis-2020-218647.
15. Meyer, A., Drouin, J., Zureik, M., Weill, A. & Dray-Spira, R. Colonoscopy in France during the COVID-19 pandemic. *Int J Colorectal Dis* (2021) doi:10.1007/s00384-020-03816-3.
16. de Gage, S. B. et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in France During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmol* (2020) doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5594.
17. Rachas, A. et al. Prevalences and healthcare expenditures related to 58 health conditions from 2012 to 2017 in France: diseases and healthcare expenditure mapping, a national population-based study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.21.20198853> (2020) doi:10.1101/2020.09.21.20198853.
18. Zheng, Z. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* **81**, e16–e25 (2020).
19. Petrilli, C. M. 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* m1966 (2020) doi:10.1136/bmj.m1966.
20. Gerwen, M. et al. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study. *J Med Virol* **93**, 907–915 (2021).

21. Boule, A. *et al.* Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infectious Diseases* ciaa1198 (2020) doi:10.1093/cid/ciaa1198.
22. Rosenthal, N., Cao, Z., Gundrum, J., Sianis, J. & Safo, S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* **3**, e2029058 (2020).
23. Barron, E. *et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **8**, 813–822 (2020).
24. Atkins, J. L. *et al.* Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology: Series A* **75**, 2224–2230 (2020).
25. Wang, Q., Berger, N. A. & Xu, R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol* (2020) doi:10.1001/jamaoncol.2020.6178.
26. Grasselli, G. *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* **180**, 1345 (2020).
27. Canouï-Poitaine, F. *et al.* Magnitude, change over time, demographic characteristics and geographic distribution of excess deaths among nursing home residents during the first wave of COVID-19 in France: a nationwide cohort study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.09.20248472> (2021) doi:10.1101/2021.01.09.20248472.