



Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – Premiers résultats

21 mai 2021

Premiers résultats

Jérémie Botton¹, Rosemary Dray-Spira¹, Bérangère Baricault¹, Jérôme Drouin¹, Marion Bertrand¹, Marie-Joëlle Jabagi¹, Alain Weill¹, Mahmoud Zureik¹

¹EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur

Mahmoud.zureik@ansm.sante.fr

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19, une surveillance pharmaco-épidémiologique est mise en œuvre par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE (GIS ANSM-CNAM).

La vaccination contre la COVID-19 a débuté le 27 décembre 2020 chez les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (notamment EHPAD, USLD). À partir du 18 janvier, elle a ciblé l'ensemble des personnes de 75 ans et plus, et celles souffrant de pathologies à haut risque, quel que soit leur âge. Pour l'ensemble de ces personnes, les vaccins préconisés initialement étaient ceux à ARNm, majoritairement celui de Pfizer/BioNTech, plus rarement celui de Moderna dont les doses disponibles étaient moindres.

EPI-PHARE a conduit un travail visant à quantifier la différence d'incidence d'hospitalisation pour COVID-19 chez les sujets vaccinés au cours des deux premiers mois de vaccination par rapport aux sujets non vaccinés. Ce travail a utilisé les données de la base VAC-SI¹ couplée au système national des données de santé (SNDS²). Le suivi des événements a été arrêté au 20 mars ; en effet, le dernier lot des données hospitalières provenant du PMSI³, mis à disposition le 10 mai 2021, contenait les données d'hospitalisation jusqu'à fin mars, et nous souhaitions avoir un recul de 10 jours minimum du fait de l'enregistrement des hospitalisations au moment de la sortie du séjour. À noter que pour les séjours hospitaliers du mois de mars, les hospitalisations de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) et des hospices civils de Lyon (HCL), ainsi que de plusieurs autres structures hospitalières n'avaient pas été implémentées dans la base de données, résultant en un taux d'exhaustivité d'environ 2/3 pour les données d'hospitalisation du mois de mars.

Pour ce travail, nous avons construit une cohorte de sujets de 75 ans et plus. Nous avons identifié les sujets vaccinés à une date donnée en commençant le 27 décembre 2020, jusqu'au 24 février 2021 (60 jours d'inclusion). Nous avons constitué des trios, en appariant chronologiquement chaque sujet vacciné à deux sujets non vaccinés à la date de vaccination, et qui étaient de mêmes âge (même année de naissance), sexe, région administrative et type de résidence (EHPAD et USLD avec/sans PUI, pharmacie à usage intérieur). Les sujets non vaccinés (témoins) ne pouvaient être appariés qu'à une seule personne vaccinée. Si un sujet témoin était vacciné au cours du suivi, le suivi était aussitôt arrêté pour l'ensemble du trio auquel il appartenait, puis il était de nouveau éligible pour être inclus dans la cohorte en tant que vacciné.

L'événement d'intérêt était la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 au cours du suivi. Chaque sujet a été suivi jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19, du décès de la personne ou de la fin du suivi au 20 mars 2021. L'incidence des événements a été étudiée selon les fenêtres de temps suivantes : de la date d'injection de la 1^{re} dose de vaccin jusqu'à la fin du suivi, de la date d'injection de la 1^{re} dose jusqu'au 13^e jour, du 14^e jour jusqu'à l'injection de la 2^{de} dose, de la 2^{de} dose

¹ <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-relatives-aux-personnes-vaccinees-contre-la-covid-19-1/>

² <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>

³ <https://www.atih.sante.fr/acces-aux-donnees/bases-de-donnees>

jusqu'à la fin du suivi, et du 7^e jour après la 2nde dose jusqu'à la fin du suivi. Pour l'analyse du 14^e jour jusqu'à l'injection de la 2nde dose, les sujets vaccinés n'ayant pas reçu de 2nde dose après 6 semaines (42 jours) ont été censurés à cette date.

Au total, 1 422 461 sujets vaccinés (soit 89% du nombre total de sujets vaccinés enregistrés dans VAC-SI sur la période) et 2 631 108 témoins ont été inclus, avec un suivi total médian respectivement de 40 jours [Etendue interquartile, EIQ, 19 à 55] et 38 jours [EIQ, 17 à 54]. Le suivi à partir du 7^e jour après la 2nde dose était respectivement de 18 jours [EIQ, 9 à 28] et 17 jours [EIQ, 9 à 28], avec un suivi maximum de 66 jours. Parmi les vaccinés, 92% l'avaient été par le vaccin Pfizer/BioNTech. Chez les sujets qui avaient reçu deux doses, le délai médian entre les doses était de 28 jours [EIQ, 26 à 30].

Après appariement sur âge, sexe, région et type de résidence, les sujets présentaient des fréquences de comorbidités antérieures au suivi relativement comparables entre vaccinés et non vaccinés (tableau 1). Le risque d'être hospitalisé pour COVID-19 entre la date d'injection de la 1^{re} dose de vaccin et la fin du suivi était inférieur chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés (tableau 2, Hazard Ratio et intervalle de confiance à 95% ; HR=0,41 ; IC 95% = 0,38 à 0,44), soit une réduction de risque (1-HR) de 59% (IC 95% = 56% à 62%). La réduction de risque était la plus forte à partir du 7^e jour suivant la 2nde dose (HR=0,13 ; 0,11 à 0,17 soit une réduction de 87%; 83% à 89%) et était moindre entre le 14^e jour après la 1^{re} dose et l'administration de la 2nde dose (HR=0,67 ; 0,61 à 0,75). La réduction de risque après 7 jours post-2nde dose était plus marquée chez les personnes âgées de moins de 85 ans par rapport à celles âgées de 85 ans et plus (HR=0,09 ; 0,06 à 0,13 *versus* HR=0,19 ; 0,14 à 0,26). En restreignant l'analyse aux sujets vaccinés par le vaccin Pfizer/BioNTech, les résultats étaient très similaires (HR=0,14 ; 0,11 à 0,18). Des analyses préliminaires sur le risque de décès par COVID-19 après 7 jours post-2nde dose montrent une réduction de risque chez les vaccinés de 91% [87% - 94%].

Ces premiers résultats nécessiteront d'être actualisés lorsque nous disposerons dans le SNDS des données sur l'ensemble des séjours hospitaliers (en particulier des données du mois de mars pour l'APHP et les HCL). Cependant, l'absence d'exhaustivité des données d'hospitalisation en mars conduit à sous-estimer le nombre d'événements survenus parmi les vaccinés et les non vaccinés de manière très probablement non différentielle, ce qui ne devrait pas modifier l'estimation de la réduction de risque. De plus, l'analyse devra être réitérée sur la base d'un suivi plus prolongé afin de mesurer l'impact à plus long terme de la vaccination sur le risque de formes graves de COVID-19.

En conclusion, ces premiers résultats mettent en évidence l'effet majeur de la vaccination sur la réduction du risque de formes graves de COVID-19 en France avec, sur ce critère, une réduction de risque estimée à 87% [IC 95%=83% à 89%] parmi les premières personnes vaccinées, âgées de 75 ans et plus.

Tableau 1: Caractéristiques (antérieures au suivi) des sujets vaccinés et non vaccinés. Les comorbidités sur l'année 2020 ont été identifiées à l'aide de la cartographie⁴, un outil développé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et adapté au besoin de notre étude.

	Non vaccinés		Vaccinés	
	N=2 631 108	%	N=1 422 461	%
Caractéristiques socio-démographiques				
Age (ans), moyenne (ET)	82 (6)		82 (6)	
Femmes, N (%)	1 537 209	58,4%	820 274	57,7%
Régions, N (%)				
Ile de France	354 028	13,5%	196 920	13,8%
Grand Est	229 562	8,7%	122 917	8,6%
Hauts-de-France	167 993	6,4%	89 802	6,3%
Auvergne-Rhône-Alpes	333 123	12,7%	179 370	12,6%
Bourgogne-Franche-Comté	155 799	5,9%	84 342	5,9%
Centre-Val-de-Loire	121 961	4,6%	65 415	4,6%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	224 202	8,5%	121 581	8,6%
Occitanie	275 598	10,5%	148 786	10,5%
Nouvelle-Aquitaine	297 587	11,3%	160 424	11,3%
Normandie	139 721	5,3%	74 934	5,3%
Pays de la Loire	146 422	5,6%	77 589	5,5%
Bretagne	147 825	5,6%	79 270	5,6%
Corse	20 661	0,8%	11 901	0,8%
Guadeloupe	1 654	0,06%	903	0,06%
Martinique	2 330	0,09%	1 276	0,09%
Guyane	689	0,03%	436	0,03%
La Réunion	11 708	0,4%	6 415	0,5%
Mayotte	245	0,01%	180	0,01%
Indice de défavorisation (quintiles), N (%)				
1 (-défavorisé)	460 258	17,5%	289 639	20,0%
2	473 221	18,0%	257 894	18,0%
3	535 088	20,3%	288 542	20,0%
4	561 982	21,4%	291 841	20,1%
5 (+défavorisé)	537 494	20,4%	257 654	18,1%
Inconnu	63 065	2,4%	36 891	2,6%
Population, N (%)				
Non institutionnalisée	2 344 209	89,1%	1 274 881	89,6%
Institutionnalisée en établissement sans PUI*	252 016	9,6%	127 013	8,9%
Institutionnalisée en établissement avec PUI	34 883	1,3%	20 567	1,5%
Habitudes de vie, N (%)				
Tabagisme	53 082	2,0%	25 782	1,8%
Troubles liés à l'usage de l'alcool	18 787	0,7%	7 437	0,5%
Comorbidités, N (%)				
Cardiométaboliques et respiratoires				
Obésité	19 464	0,7%	9 716	0,7%
Diabète	491 830	18,7%	225 177	15,8%
Dyslipidémie et hypolipémiants	915 111	34,8%	521 371	36,7%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	8 300	0,3%	4 672	0,3%
Hypertension	1 721 497	65,4%	921 792	64,8%

⁴ <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/index.php>

Surveillance pharmaco-épidémiologique de la vaccination contre la COVID-19 – EPI-PHARE

Maladies Coronaires	327 194	12,4%	188 840	13,3%
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	109 081	4,1%	55 943	3,9%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	349 795	13,3%	192 858	13,6%
Insuffisance cardiaque	167 240	6,4%	79 956	5,6%
Maladies valvulaires	147 746	5,6%	80 033	5,6%
AVC	160 451	6,1%	82 960	5,8%
Embolie pulmonaire	26 204	1,0%	14 371	1,0%
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	272 627	10,4%	141 211	9,9%
Cancers				
Cancer du sein chez la femme (actif)	16 632	0,6%	9 647	0,7%
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	65 324	2,5%	38 669	2,7%
Cancer colorectal (actif)	15 677	0,6%	8 032	0,6%
Cancer colorectal (sous surveillance)	41 310	1,6%	22 468	1,6%
Cancer du poumon (actif)	6 424	0,2%	3 568	0,3%
Cancer du poumon (sous surveillance)	7 161	0,3%	4 454	0,3%
Cancer de la prostate (actif)	32 188	1,2%	19 321	1,4%
Cancer de la prostate (sous surveillance)	66 555	2,5%	42 377	3,0%
Autres cancers (actifs)	91 659	3,5%	55 677	3,9%
Autres cancers (sous surveillance)	138 892	5,3%	83 587	5,9%
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	9 480	0,4%	5 417	0,4%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	33 559	1,3%	17 730	1,2%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	9 656	0,4%	5 495	0,4%
Psoriasis	19 128	0,7%	10 348	0,7%
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	419 564	15,9%	232 773	16,4%
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	64 338	2,4%	32 504	2,3%
Epilepsie	21 238	0,8%	10 538	0,7%
Sclérose en plaques	2 862	0,1%	1 308	0,1%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	220 112	8,4%	124 705	8,8%
Autres pathologies				
Infection au VIH	1 859	0,1%	1 012	0,1%
Maladies du foie	24 423	0,9%	11 488	0,8%
Dialyse chronique	5 859	0,2%	8 773	0,6%
Transplantation rénale	1 666	0,1%	1 391	0,1%

* EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) / USLD (unités de soins longue durée), avec ou sans PUI (pharmacie à usage intérieur)

Tableau 2: Estimation des Hazard Ratio (HR) ou rapports d'incidence et intervalle de confiance à 95% (IC95%) du risque d'hospitalisation pour COVID-19 entre les sujets vaccinés et non vaccinés, par période de suivi.

Population	Non vaccinés	Vaccinés
<u>Suivi à partir de la 1^{re} dose</u>		
Nombre d'événements / sujets à risque	5 362 / 2 631 108	1 221 / 1 422 461
Suivi médian et intervalle interquartile (jours)	38 [17 - 54]	40 [19 - 55]
HR (IC 95%)	1	0,41 (0,38 – 0,44)
Réduction du risque (IC 95%)		59% (56% – 62%)
<u>Suivi de la 1^{re} dose jusqu'au 13^e jour</u>		
Nombre d'événements / sujets à risque	2 564 / 2 631 108	619 / 1 422 461
Suivi médian et intervalle interquartile (jours)	14 [14 - 14]	14 [14 - 14]
HR (IC 95%)	1	0,44 (0,40 – 0,48)*
Réduction du risque (IC 95%)		56% (52% - 60%)*
<u>Suivi du 14^e jour après la 1^{re} dose jusqu'à la 2^e dose</u>		
Nombre d'événements / sujets à risque	1 251 / 2 091 749	474 / 1 145 854
Suivi médian et intervalle interquartile (jours)	12 [7 - 13]	12 [7 - 13]
HR (IC 95%)	1	0,67 (0,61 – 0,75)
Réduction du risque (IC 95%)		33% (25% – 39%)
<u>Suivi à partir de la 2^{nde} dose</u>		
Nombre d'événements / sujets à risque	1 528 / 1 692 867	121 / 935 987
Suivi médian et intervalle interquartile (jours)	22 [12 - 34]	22 [12 - 34]
HR (IC 95%)	1	0,14 (0,12 – 0,17)
Réduction du risque (IC 95%)		86% (83% – 88%)
<u>Suivi à partir du 7^e jour suivant la 2^{nde} dose</u>		
Nombre d'événements / sujets à risque	1 028 / 1 511 628	79 / 840 546
Suivi médian et intervalle interquartile (jours)	17 [9 - 28]	18 [9 - 28]
HR (IC 95%)	1	0,13 (0,11 – 0,17)
Réduction du risque (IC 95%)		87% (83% – 89%)

HR : Hazard Ratio; IC95% : intervalle de confiance à 95%

* la réduction de risque constatée pour cette période de suivi reflète probablement le fait que les cas contact et les personnes présentant des symptômes de COVID-19 étaient écartés de la vaccination

Tableau 3: Estimation des Hazard Ratio (HR) ou rapports d'incidence et intervalle de confiance à 95% (IC95%) du risque d'hospitalisation pour COVID-19 entre les sujets vaccinés et non vaccinés, par période de suivi, selon l'âge et le sexe.

Age	Moins de 85 ans		85 ans et plus	
Population	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés
Suivi à partir de la 1^{re} dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	2 867 / 1 781 722	550 / 949 480	2 495 / 849 386	671 / 472 981
HR (IC 95%)	1	0,35 (0,32 – 0,39)	1	0,47 (0,43 – 0,51)
Suivi de la 1^{re} dose jusqu'au 13^e jour				
Nombre d'événements / sujets à risque	1 302 / 1 781 722	292 / 949 480	1 262 / 849 386	327 / 472 981
HR (IC 95%)	1	0,42 (0,37 – 0,48)*	1	0,46 (0,41 – 0,52)*
Suivi du 14^e jour après la 1^{re} dose jusqu'à la 2^e dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	725 / 1 467 684	222 / 788 082	526 / 624 065	252 / 357 772
HR (IC 95%)	1	0,56 (0,48 – 0,65)	1	0,83 (0,71 – 0,96)
Suivi à partir de la 2nde dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	831 / 1 191 877	35 / 644 505	697 / 500 990	86 / 291 482
HR (IC 95%)	1	0,08 (0,05 – 0,11)	1	0,21 (0,17 – 0,26)
Suivi à partir du 7^e jour suivant la 2nde dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	573 / 1 062 152	27 / 576 800	455 / 449 476	52 / 263 746
HR (IC 95%)	1	0,09 (0,06 – 0,13)	1	0,19 (0,14 – 0,26)
Sexe	Femmes		Hommes	
Population	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés
Suivi à partir de la 1^{re} dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	2 645 / 1 537 209	584 / 820 274	2 717 / 1 093 899	637 / 602 187
HR (IC 95%)	1	0,40 (0,37 – 0,44)	1	0,41 (0,38 – 0,45)
Suivi de la 1^{re} dose jusqu'au 13^e jour				
Nombre d'événements / sujets à risque	1 292 / 1 537 209	291 / 820 274	1 272 / 1 093 899	328 / 602 187
HR (IC 95%)	1	0,42 (0,37 – 0,47)*	1	0,46 (0,41 – 0,53)*
Suivi du 14^e jour après la 1^{re} dose jusqu'à la 2^e dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	579 / 1 207 043	241 / 652 050	672 / 884 706	233 / 493 804
HR (IC 95%)	1	0,75 (0,65 – 0,87)	1	0,61 (0,52 – 0,71)
Suivi à partir de la 2nde dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	763 / 977 385	48 / 532 282	765 / 715 482	73 / 403 705
HR (IC 95%)	1	0,11 (0,08 – 0,15)	1	0,16 (0,13 – 0,21)
Suivi à partir du 7^e jour suivant la 2nde dose				
Nombre d'événements / sujets à risque	509 / 855 009	33 / 468 481	519 / 624 069	46 / 354 859
HR (IC 95%)	1	0,12 (0,08 – 0,16)	1	0,15 (0,11 – 0,21)

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

* la réduction de risque constatée pour cette période de suivi reflète probablement le fait que les cas contact et les personnes présentant des symptômes de COVID-19 étaient écartés de la vaccination

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>

Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [anciennement SNIIRAM] 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 dûment 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.