



**EPI-PHARE**

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

# Vaccin anti-COVID-19 Pfizer/BioNTech et événements indésirables cardiovasculaires

## Approches SCCS et exposés / non exposés

*3<sup>ème</sup> réunion du comité d'experts  
5 juillet 2021*



# Introduction (1/2)

## ○ 27 décembre 2020 : début de la campagne vaccinale contre le COVID-19

### ○ Priorités

- Résidents EHPAD et USLD
- Professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées, à risque (> 65 ans ou comorbidité)
- A partir du 18 janvier: personnes souffrant de pathologies à haut risque quel que soit leur âge, et les personnes âgées de 75 ans et plus
- Progressivement les personnes plus jeunes

### ○ Vaccins disponibles

- Pfizer-BioNTech (ARNm BNT162b2) – 27 décembre 2020
- Moderna (ARNm-1273) – 14 janvier 2021
- Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) – 6 février 2021
- Janssen (Ad26.COV2-S) – 24 avril 2021

### ○ Etude de la réduction de risque d'hospitalisation pour Covid-19

- Estimée à 87% pour les vaccins à ARNm dans leur ensemble à partir des données d'une étude de cohorte 1:2 chez les personnes âgées de 75 ans et plus

- Essais cliniques : vaccin Pfizer-BioNTech généralement bien toléré
  - Réactions au site d'injection
  - Réactions systémiques sans gravité telles que myalgie, maux de tête, nausées et fièvre
- Pharmacovigilance
  - Chocs anaphylactiques
  - Hypertension artérielle et signaux potentiels pour des événements cardiovasculaires
  - Myocardites / péricardites
  - Autres
- Événements comme AVC hémorragique / ischémique, infarctus du myocarde ou embolie pulmonaire relativement fréquents, peu spécifiques et dont l'hypertension est un facteur de risque
  - intérêt d'étudier l'augmentation de risque potentielle en fonction de l'administration du vaccin

Etudier l'association entre l'administration de vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech et le risque d'événements cardiovasculaires susceptibles d'être en rapport avec une augmentation  $\pm$  transitoire de la pression artérielle

# Méthodes (1)

## ○ Sources de données:

- VAC-SI: identification des sujets vaccinés et date de vaccination
- PMSI: données d'hospitalisation (événements indésirables)
- SNDS: données individuelles (caractéristiques socio-démographiques, comorbidités, consommation de soins)

## ○ Données disponibles au 05/07/2021

- Données quasi-complètes jusqu'à fin mars
- Environ 2/3 des données disponibles pour le mois d'avril

## ○ Critères d'exclusion:

- Non consommateurs au cours des 3 dernières années
- Identifiants fictifs
- Jumeaux

## ○ Stratification

- Age
- Sexe
- Antécédents d'événements

## ○ Approche 1 : SCCS

- Population d'étude : ensemble des personnes (vaccinées ou non vaccinées) ayant eu l'événement indésirable d'intérêt au cours de la période d'observation, i.e. entre le 15/12/2020 et le 20/03/2021
- Le sujet est son propre témoin → prise en compte des variables de confusion non-dépendantes du temps
- Définition de périodes à risque / de périodes témoins sur la période d'observation → comparaison des incidences

## ○ Approche 2 : Cohorte exposés – non exposés

- Population d'étude : personnes âgées de 75 ans et plus vaccinées ou non vaccinées
  - Vaccinés entre le 27 décembre 2020 et le 24 février 2021 (soit 60 jours)
  - Appariement 1:1 vacciné vs non vacciné à la même date, sur :
    - Âge (année de naissance)
    - Sexe
    - Région administrative
    - Type d'hébergement: institutionnalisation / non (avec distinction PUI)
- Comparaison du risque de survenue des événements indésirables d'intérêt au cours du suivi



**EPI-PHARE**

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

# Approche SCCS

## Description et résultats

## ○ Identification des cas

- Adultes
- Vaccinés / non
- Sur la période d'observation : 15/12/2020 – 20/03/2021
- Codage CIM-10 dans le PMSI en DP / DR et DP-UM selon les codes suivants :

### Infarctus aigu du myocarde

I21 Infarctus aigu du myocarde

### Accident vasculaire cérébrale

I60 Hémorragie sous-arachnoïdienne

I61 Hémorragie intracérébrale

I62 Autre hémorragies intracrâniennes non traumatiques

I63 Infarctus cérébral

I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

### AVC hémorragique

I60 Hémorragie sous-arachnoïdienne

I61 Hémorragie intracérébrale

I62 Autre hémorragies intracrâniennes non traumatiques

### AVC ischémique

I63 Infarctus cérébral

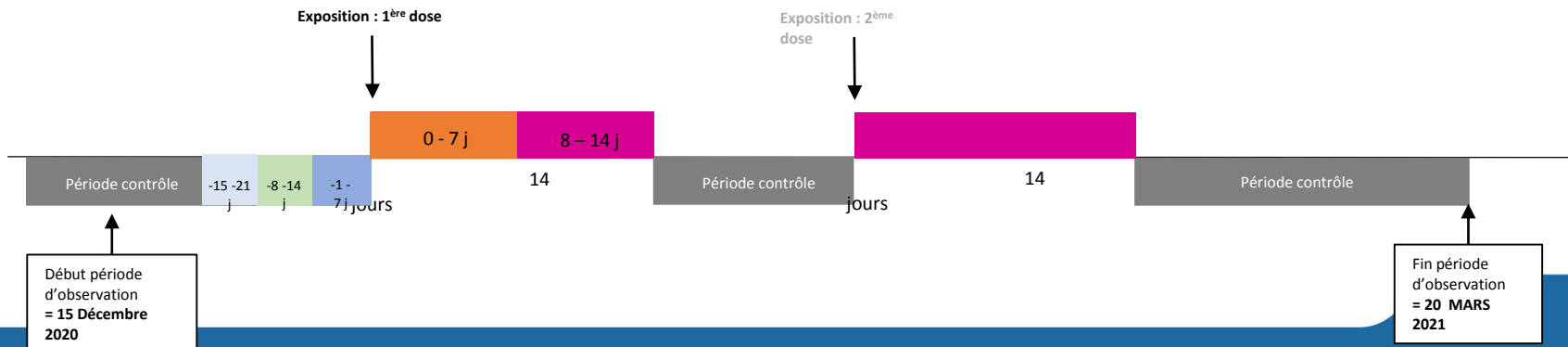
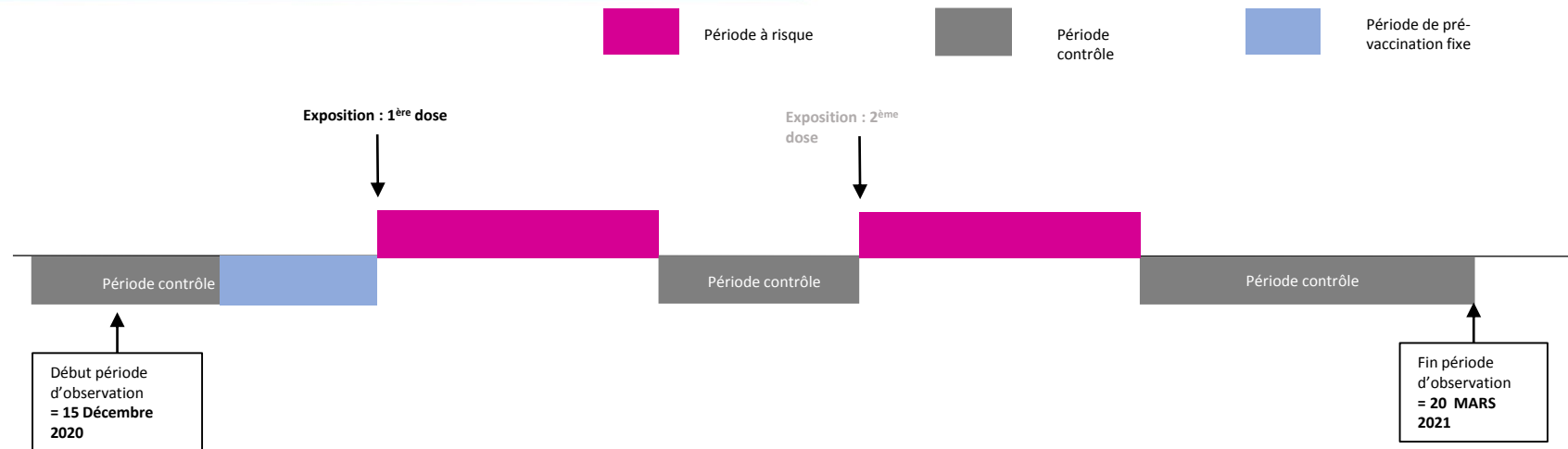
I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

### Embolie pulmonaire

I26 Embolie pulmonaire



# Schéma général d'un schéma SCCS habituel



- Comparaison de l'incidence au cours des périodes à risque / l'incidence au cours des périodes contrôles
- Un schéma SCCS adapté (Paddy Farrington)
  - Prise en compte de la forte mortalité liée aux événements étudiés
  - Prise en compte de la différence de probabilité de vaccination suite à la survenue de l'événement : les événements survenant avant la vaccination ne sont pas pris en compte
  - Utilisation du package R 'SCCS' (pseudo-vraisemblance)
  - Collaboration étroite avec P. Farrington, auteur de cette méthode
- Prise en compte fine de la saisonnalité par pas de 7 jours
- Lorsque plusieurs événements survenaient chez un individu au cours du suivi, seul le 1<sup>er</sup> était considéré

# Description des cas

	IDM	AVC ISCHEMIQUE	AVC HEMORRAGIQUE	EMBOLIE PULMONAIRE
Sujets avec au moins un evt	18918	18795	6007	11179
1 evt	18326	18475	5914	11083
2 evts	582	308	92	94
3 evts	10	12	1	2
>3 evts	0	0	0	0
No evts au total	19520	19127	6101	11277
No sujets vaccinés	3199	3833	882	2077
No sujets avec 2 vaccins	1488	1831	401	990
Délai entre les 2 vaccins,				
Mean (std)	26 (4)	25 (5)	25 (5)	25 (5)
Median (IQR)	27 (21;28)	26 (21;28)	24 (21;28)	24 (21;28)
14 à 21 jours	26%	36%	40%	37%
21 à 28 jours	61%	53%	50%	51%
28 à 35 jours	10%	8%	7%	7%
Plus de 35 jours	3%	3%	3%	5%
Age				
Mean (std)	69 (15)	75 (15)	72 (17)	70 (17)
Median (IQR)	70 (58 ;81)	77 (66 ;86)	74 (61 ;85)	73 (60 ;83)
Femmes, n (%)	6265 (33)	9172 (49)	2896 (48)	5836 (52)
Décès, n (%)	1770 (9%)	2780 (15%)	2088 (35%)	1153 (10%)

# Risque d'infarctus du myocarde et vaccin Pfizer/BioNTech

	Cas d'IDM (N = 18 918 / vaccinés = 3 199)					
	Dose 1			Dose 2		
	Cas	IRR	IC 95%	Cas	IRR	IC95%
Périodes « contrôle »	2544	1	-	-	1	-
Périodes à risque 14 jours						
1 à 7	210	0,91	0,76 - 1,10	118	1,03	0,81 - 1,30
8 à 14	189	1,02	0,85 - 1,22	126	1,19	0,95 - 1,49

J0: dose 1 (n=9) 0,00 (0,00 - 0,00) – dose 2 (n=3) 0,17 (0,06 - 0,51)

# Risque d'AVC ischémique et vaccin Pfizer/BioNTech

	Cas d'AVC ischémique (N =18 795 / vaccinés = 3 883)					
		Dose 1		Dose 2		
		IRR	IC 95%	IRR	IC95%	
Périodes « contrôle »	3024	1	-	-	1	-
Périodes à risque 14 jours						
1 à 7	293	0,98	0,84 - 1,15	163	0,97	0,80 - 1,18
8 à 14	230	0,94	0,81 - 1,10	149	0,97	0,79 - 1,19

J0: dose 1 (n=17) 0,44 (0,27 - 0,71) – dose 2 (n=7) 0,32 (0,15 - 0,68)

# Risque d'AVC hémorragique et vaccin Pfizer/BioNTech

	Cas d'AVC hémorragique (N = 6 007 / vaccinés = 882)					
	Dose 1			Dose 2		
	Cas	IRR	IC 95%	Cas	IRR	IC95%
Périodes « contrôle »	621	1	-	-	1	-
Périodes à risque 14 jours						
1 à 7	89	0,95	0,72 - 1,26	48	1,04	0,71 - 1,51
8 à 14	81	1,07	0,81 - 1,39	35	0,89	0,59 - 1,35

J0: dose 1 (n=4) 0,27 (0,10 - 0,74) – dose 2 (n=4) 0,57 (0,20 – 1,61)

# Risque d'embolie pulmonaire et vaccin Pfizer/BioNTech

	Cas d'Embolie pulmonaire (N = 11 179 / vaccinés = 2 077 )					
	Dose 1			Dose 2		
	Cas	IRR	IC 95%	Cas	IRR	IC95%
Périodes « contrôle »	1628	1	-	-	1	-
Périodes à risque 14 jours						
1 à 7	149	1,00	0,81 - 1,23	100	1,29	0,99 - 1,68
8 à 14	109	0,84	0,67 - 1,05	76	1,08	0,58 - 2,01

J0: dose 1 (n=3) 0,15 (0,05 - 0,47) – dose 2 (n=11) 1,08 (0,58 – 2,01)



## Approche exposés / non exposés

- Description
- Résultats chez les 75 ans et plus
- Comparaison aux résultats des SCCS restreints à cette population



## ○ Comparaison entre vaccinés et non vaccinés

- Facteurs d'appariement: âge, sexe, région, résidence
- Indice de défavorisation sociale, troubles liés à l'usage d'alcool, tabagisme
- Comorbidités

## ○ Evénements étudiés

- Evénements : infarctus du myocarde, AVC (hémorragique / ischémique), embolie pulmonaire

## ○ Modèle de Cox

- Suivi des vaccinés et de leur témoin à partir de la date index = date de vaccination du sujet vacciné (1<sup>re</sup> dose)
- Evénements considérés uniquement sur la fenêtre à risque J1-J14 suite à la 1<sup>re</sup> dose (réflexions en cours pour la 2<sup>e</sup> dose)
- Censures:
  - Evénement d'intérêt
  - Décès
  - Vaccination du témoin → censure de la paire
  - Date de point: 20 mars 2021
- Prise en compte de l'ensemble des variables par score de propension (IPTW)
- Ajustement supplémentaire sur score de fragilité et hospitalisation dans les 3 mois précédant la date index

# Description de la cohorte (1)

Population	Non vaccinés		Vaccinés	
	1524516	100.0	1524516	100.0
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>				
Age (ans), moyenne (ET)	83.6	5.9	83.9	6.1
Femmes, N (%)	884669	58.03	898291	58.92
<b>Indice de défavorisation (quintiles), N (%)</b>				
1 (-défavorisé)	270488	17.74	308155	20.21
2	272793	17.89	276457	18.13
3	309156	20.28	310467	20.36
4	324342	21.28	313947	20.59
5 (+défavorisé)	310711	20.38	276592	18.14
Inconnu	37026	2.43	38898	2.55
<b>Population, N (%)</b>				
Non institutionnalisée	1326472	87.01	1262561	82.82
Institutionnalisée en établissement sans PUI	165951	10.89	220547	14.47
Institutionnalisée en établissement avec PUI	32093	2.11	41408	2.72
<b>Habitudes de vie, N (%)</b>				
Tabagisme	29527	1.94	27021	1.77
Troubles liés à l'usage de l'alcool	10799	0.71	8408	0.55

# Description de la cohorte (2)

Population	Non vaccinés		Vaccinés	
	N	%	N	%
Régions, N (%)				
Ile de France	212529	13.94	211274	13.86
Grand Est	129968	8.53	129692	8.51
Hauts-de-France	95751	6.28	96591	6.34
Auvergne-Rhône-Alpes	192300	12.61	188987	12.4
Bourgogne-Franche-Comté	88772	5.82	87905	5.77
Centre-Val-de-Loire	70404	4.62	70596	4.63
Provence-Alpes-Côte d'Azur	130858	8.58	127933	8.39
Occitanie	160261	10.51	159864	10.49
Nouvelle-Aquitaine	171929	11.28	171919	11.28
Normandie	79599	5.22	81060	5.32
Pays de la Loire	84780	5.56	88674	5.82
Bretagne	85564	5.61	89032	5.84
Corse	12060	0.79	11674	0.77
Guadeloupe	951	0.06	894	0.06
Martinique	1334	0.09	1281	0.08
Guyane	441	0.03	437	0.03
La Réunion	6840	0.45	6532	0.43
Mayotte	175	0.01	171	0.01

# Description de la cohorte (3)

## Comorbidités cardio-respiratoires pré-existantes

Population	Non vaccinés		Vaccinés	
	N	%	N	%
<b>Cardiométaboliques et rénales</b>				
Obésité	10821	0.71	10136	0.66
Diabète	276756	18.15	237741	15.59
Dyslipidémie et hypolipidémiants	508916	33.38	535861	35.15
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	4690	0.31	4874	0.32
Hypertension	970633	63.67	978296	64.17
Maladies Coronaires	187833	12.32	199726	13.10
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	62990	4.13	60162	3.95
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	203366	13.34	209571	13.75
Insuffisance cardiaque	101066	6.63	91848	6.02
Maladies valvulaires	85590	5.61	87701	5.75
AVC	95687	6.28	94728	6.21
Dialyse chronique	4243	0.28	10419	0.68
Embolie pulmonaire	15319	1.00	16120	1.06
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	154807	10.15	150547	9.88

# Risque d'infarctus du myocarde chez les 75+

	Infarctus aigue du myocarde				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR après IPTW	HR après IPTW + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédant l'inclusion
Intervalle 1-14 jours Après la 1 <sup>re</sup> dose	2 816 574	433	0.81 (0.67 - 0.98)	0.80 (0.60 - 1.05)	1.13 (0.80 - 1.60)

	Cas d'IDM (N =7 012 / vaccinés = 2 236)			
	Dose 1		Dose 2	
	IRR	IC 95%	IRR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
1 à 7	0,87	0,70 - 1,06	1,01	0,77 - 1,31
8 à 14	1,08	0,88 - 1,30	1,19	0,91 - 1,53

JO: dose 1 0,23 (0,10 - 0,51) – dose 2 0,00 (0,00 - 0,00)

# Risque d'AVC ischémique chez les 75+

	AVC ischémique				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR après IPTW	HR après IPTW + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédant l'inclusion
Intervalle 1-14 jours Après la 1 <sup>re</sup> dose	2 816 574	773	0.83 (0.72 - 0.96)	0.82 (0.67 - 1.02)	1.07 (0.83 - 1.38)

	Cas d'AVC ischémique (N =10 416 / vaccinés =3 153)			
	Dose 1		Dose 2	
	IRR	IC 95%	IRR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
1 à 7	0,99	0,84 - 1,16	0,97	0,78 - 1,19
8 à 14	0,97	0,82 - 1,13	0,97	0,78 - 1,20

J0: dose 1 0,48 (0,29 - 0,77) – dose 2 0,00 (0,00 - 0,00)

# Risque d'AVC hémorragique chez les 75+

	AVC hémorragique				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR après IPTW	HR après IPTW + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédant l'inclusion
Intervalle 1-14 jours Après la 1 <sup>re</sup> dose	2 813 024	170	0.65 (0.47 - 0.88)	0.64 (0.41 - 0.98)	0.74 (0.46 - 1.19)

	Cas d'AVC hémorragique (N =2 902 / vaccinés = 693)			
	Dose 1		Dose 2	
	IRR	IC 95%	IRR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
1 à 7	0,89	0,65 - 1,21	0,88	0,58 - 1,31
8 à 14	1,00	0,74 - 1,34	0,92	0,58 - 1,44

J0: dose 1 0,32 (0,11 - 0,85) – dose 2 0,63 (0,22 – 1,81)

# Risque d'embolie pulmonaire chez les 75+

	Embolie pulmonaire				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR après IPTW	HR après IPTW + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédant l'inclusion
Intervalle 1-14 jours Après la 1 <sup>re</sup> dose	2 816 574	340	0.61 (0.49 - 0.76)	0.60 (0.44 - 0.81)	0.76 (0.53 - 1.09)

	Cas d'embolie pulmonaire (N = 4 867 / vaccinés = 1 525)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
1 à 7	0,94	0,74 - 1,18	1,28	0,96 - 1,70
8 à 14	0,84	0,65 - 1,07	1,08	0,78 - 1,48

JO: dose 1 0,00 (0,00 - 0,00) – dose 2 0,83 (0,40 – 1,68)



- Pas d'association statistiquement significative entre vaccination Pfizer / BioNTech et les événements cardiovasculaires explorés
- Pour certains événements, des risques légèrement augmentés mais de façon non significative : à surveiller sur la base des données à venir
  - Infarctus du myocarde, surtout chez les 75 ans et plus
  - Embolie pulmonaire après administration de la 2<sup>nde</sup> dose
- Chez les 75 ans et plus
  - Des associations brutes négatives en utilisant la cohorte exposés / non exposés qui tendent à devenir nulles après prise en compte du score de fragilité et de l'identification d'une hospitalisation dans les 3 mois précédant.

## ○ SCCS

### ○ Avantages

- Prise en compte des facteurs de confusion (y compris non mesurés) n'évoluant pas au cours du temps (obésité, tabac, alcool, alimentation, etc.)

### ○ Limites

- Hypothèses parfois fortes mais levées avec les nouvelles analyses de P. Farrington
- Difficultés matérielles liées à la lourdeur des analyses
- Nouvelle méthode → temps d'apprentissage

## ○ Exposés / non exposés

### ○ Avantages

- Méthode connue → opérationnels plus rapidement

### ○ Limites

- Les vaccinés et non vaccinés peuvent différer sur des critères non mesurés qu'il est difficile de prendre en compte

- Etude de l'effet de la 2<sup>nd</sup>e dose sur les données de la cohorte
- Confirmation / infirmation des résultats sur les données complètes du mois d'avril (non disponibles aujourd'hui)
- Focus sur les autres vaccins
- Autres événements
  - Mortalité toute cause (sur la cohorte uniquement)
  - Syndrome de Guillain-Barré
  - Myocardites / péricardites
  - Maladies auto-immunes
  - Thromboses veineuses cérébrales ?
  - Purpura thrombopénique ?

Merci de votre attention !

# Résultats des associations avec AVC hémorragique

	AVC hémorragiques cas (N = 6 007 / vaccinés = 882)			
			Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,27	0,10 - 0,74	0,57	0,20 - 1,61
1 à 7	0,95	0,72 - 1,26	1,04	0,71 - 1,51
8 à 14	1,07	0,81 - 1,39	0,89	0,59 - 1,35
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,29	0,11 - 0,80	0,58	0,20 - 1,67
1 à 7	1,01	0,73 - 1,40	1,06	0,70 - 1,60
8 à 14	1,13	0,82 - 1,56	0,91	0,58 - 1,43
15 à 21	1,20	0,86 - 1,67	1,04	0,67 - 1,61

# Résultats des associations avec AVC ischémique

	AVC ischémiques cas (N =18 795 / vaccinés = 3 883)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,44	0,27 - 0,71	0,32	0,15 - 0,68
1 à 7	0,98	0,84 - 1,15	0,97	0,80 - 1,18
8 à 14	0,94	0,81 - 1,10	0,97	0,79 - 1,19
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,39	0,24 - 0,63	0,33	0,15 - 0,70
1 à 7	0,97	0,81 - 1,16	0,98	0,79 - 1,23
8 à 14	0,93	0,78 - 1,12	0,98	0,78 - 1,23
15 à 21	0,95	0,78 - 1,14	1,02	0,81 - 1,28

# Résultats des associations avec infarctus du myocarde

	IDM cas (N = 18 918 / vaccinés = 3 199)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,00	0,00 - 0,00	0,17	0,06 - 0,51
1 à 7	0,91	0,76 - 1,10	1,03	0,81 - 1,30
8 à 14	1,02	0,85 - 1,22	1,19	0,95 - 1,49
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,25	0,13 - 0,49	0,16	0,05 - 0,50
1 à 7	0,88	0,71 - 1,09	0,99	0,76 - 1,29
8 à 14	0,98	0,79 - 1,20	1,16	0,90 - 1,50
15 à 21	0,95	0,76 - 1,19	0,93	0,70 - 1,23

# Résultats des associations avec embolie pulmonaire

	EP cas (N = 11 179 / vaccinés = 2 077 )			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,15	0,05 - 0,47	1,08	0,58 - 2,01
1 à 7	1,00	0,81 - 1,23	1,29	0,99 - 1,68
8 à 14	0,84	0,67 - 1,05	1,08	0,58 - 2,01
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,14	0,05 - 0,44	0,98	0,52 - 1,84
1 à 7	1,00	0,79 - 1,27	1,33	0,98 - 1,80
8 à 14	0,82	0,63 - 1,08	1,10	0,80 - 1,52
15 à 21	0,95	0,73 - 1,23	1,07	0,77 - 1,51



# Résultats des associations avec AVC hémorragique chez les 75+

	AVC hémorragique				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR ajusté sur le score de propension	HR ajusté sur le score de propension + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédent l'inclusion
Intervalle 1-14 jours					
Après la première dose	2 813 024	170	0.65 (0.47 - 0.88)	0.64 (0.41 - 0.98)	0.74 (0.46 - 1.19)

	AVC hémorragiques cas (N =2 902 / vaccinés = 693)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,32	0,11 - 0,85	0,63	0,22 - 1,81
1 à 7	0,89	0,65 - 1,21	0,88	0,58 - 1,31
8 à 14	1,00	0,74 - 1,34	0,92	0,58 - 1,44
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,32	0,11 - 0,87	0,59	0,20 - 1,72
1 à 7	0,89	0,62 - 1,26	0,82	0,53 - 1,27
8 à 14	1,01	0,71 - 1,41	0,85	0,51 - 1,40
15 à 21	1,12	0,78 - 1,60	0,87	0,53 - 1,39

# Résultats des associations avec AVC ischémique chez les 75+

	AVC ischémique				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR ajusté sur le score de propension	HR ajusté sur le score de propension + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédent l'inclusion
Intervalle 1-14 jours					
Après la première dose	2 816 574	773	0.83 (0.72 - 0.96)	0.82 (0.67 - 1.02)	1.07 (0.83 - 1.38)

	AVC ischémiques cas (N =10 416 / vaccinés =3 153)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,48	0,29 - 0,77	0,00	0,00 - 0,00
1 à 7	0,99	0,84 - 1,16	0,97	0,78 - 1,19
8 à 14	0,97	0,82 - 1,13	0,97	0,78 - 1,20
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,41	0,24 - 0,66	0,35	0,16 - 0,75
1 à 7	0,95	0,79 - 1,13	0,95	0,74 - 1,20
8 à 14	0,93	0,77 - 1,12	0,95	0,74 - 1,20
15 à 21	0,92	0,75 - 1,12	0,98	0,76 - 1,24

# Résultats des associations avec infarctus du myocarde chez les 75+

	Infarctus aigue du myocarde				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR ajusté sur le score de propension	HR ajusté sur le score de propension + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédent l'inclusion
Intervalle 1-14 jours					
Après la première dose	2 816 574	433	0.81 (0.67 - 0.98)	0.80 (0.60 - 1.05)	1.13 (0.80 - 1.60)

	IDM cas (N =7 012 / vaccinés = 2 236)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,23	0,10 - 0,51	0,00	0,00 - 0,00
1 à 7	0,87	0,70 - 1,06	1,01	0,77 - 1,31
8 à 14	1,08	0,88 - 1,30	1,19	0,91 - 1,53
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,23	0,10 - 0,52	0,00	0,00 - 0,00
1 à 7	0,85	0,67 - 1,06	1,02	0,75 - 1,38
8 à 14	1,06	0,84 - 1,32	1,20	0,89 - 1,61
15 à 21	0,90	0,70 - 1,16	1,06	0,76 - 1,45

# Résultats des associations avec embolie pulmonaire chez les 75+

	Embolie pulmonaire				
	Nombre de sujets	Nombre d'événements	HR brut 95 % IC	HR ajusté sur le score de propension	HR ajusté sur le score de propension + score de fragilité + Hospitalisation dans les 3 mois précédent l'inclusion
Intervalle 1-14 jours					
Après la première dose	2 816 574	340	0.61 (0.49 - 0.76)	0.60 (0.44 - 0.81)	0.76 (0.53 - 1.09)

	EP cas (N = 4 867 / vaccinés = 1 525)			
	Dose 1		Dose 2	
	IR	IC 95%	IR	IC95%
Périodes à risque 14 jours				
0 jours	0,00	0,00 - 0,00	0,83	0,40 - 1,68
1 à 7	0,94	0,74 - 1,18	1,28	0,96 - 1,70
8 à 14	0,84	0,65 - 1,07	1,08	0,78 - 1,48
Périodes à risque 21 jours				
0 jours	0,00	0,00 - 0,00	0,86	0,41 - 1,77
1 à 7	0,93	0,71 - 1,21	1,30	0,94 - 1,80
8 à 14	0,84	0,63 - 1,10	1,10	0,77 - 1,57
15 à 21	0,94	0,70 - 1,24	1,06	0,72 - 1,54

# Risque d'embolie pulmonaire chez les 75-

		EP cas (N = 7629: 5955 NV et 1674 V)			
		Dose 1		Dose 2	
		IR	IC 95%	IR	IC95%
S a i s o j n a u l r i t é  1 4	Périodes à risque 14 jours				
	0 jours	0.00	0.00 - 0.00	0.00	0.00 - 0.00
	1 à 7	1.01	0.64 - 1.63	1.02	0.53 - 1.99
	8 à 14	0.79	0.44 - 1.43	1.00	0.54 - 1.89
	Périodes à risque 21 jours				
	0 jours	0.00	0.00 - 0.00	0.00	0.00 - 0.00
	1 à 7	0.93	0.53 - 1.61	1.00	0.48 - 2.08
	8 à 14	0.74	0.37 - 1.47	0.97	0.47 - 1.99
	15 à 21	0.84	0.44 - 1.59	0.98	0.45 - 2.12