

Rapport d'étude

21 février 2023

Effacité des doses de rappel vaccinal sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période de circulation des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron

Laura Semenzato[1], Jérémie Botton[1], Stéphane Le Vu[1],
Marie-Joëlle Jabagi[1], François Cuenot[1], Jérôme Drouin[1],
Rosemary Dray-Spira[1], Alain Weill[1], Mahmoud Zureik[1]

[1] EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS)
ANSM-Cnam en épidémiologie des produits de santé

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

Déclarations d'intérêt

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

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

Autorisation réglementaire et aspect éthique

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé " Système National des Données de Santé "¹, des articles de loi Art. R.1461-13² et R.1461-14³ du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)⁴.

Tous les traitements sur le SNDS ont été réalisés par des personnes dûment formées et autorisées. Conformément à l'accès réglementaire permanent accordé à EPI-PHARE via l'ANSM et la CNAM, ce travail n'a pas nécessité d'autorisation spécifique de la CNIL. L'étude a été enregistrée sur le registre d'EPI PHARE concernant les études réalisées à partir des données du SNDS, sous la référence T-2022-10-435.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via le Health Data Hub (<https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees> et <https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Table des matières

Résumé.....	4
Introduction.....	4
Méthodes	4
Résultats	4
Conclusion	5
Contexte	6
Méthodes	7
Source de données	7
Événement d'intérêt	7
Schéma et population d'étude	7
Exposition	8
Covariables	8
Analyses statistiques	9
Résultats	10
Population d'étude.....	10
Efficacité des doses de rappel vaccinal en comparaison de l'absence de vaccination	14
Efficacité des doses de rappel vaccinal en comparaison à la primo-vaccination complète	15
Efficacité additionnelle spécifique de la deuxième dose de rappel vaccinal	15
Discussion	17
Conclusion	19
Bibliographie	20

Résumé

Introduction

La vaccination contre le virus SARS-CoV-2 a permis une diminution importante du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due au COVID-19. En raison d'une résurgence des contaminations avec l'émergence de nouveaux variants et de la baisse d'efficacité des vaccins à distance de la primo-vaccination, un premier rappel (3^e dose) fin 2021 et un deuxième rappel (4^e dose) en 2022 ont été recommandés. L'objectif de cette étude était d'estimer le niveau et la durée de l'efficacité des doses de rappel contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 lié aux variants Omicron BA.4 et BA.5.

Méthodes

À partir des données du SNDS chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP), nous avons mené une étude de type cas-témoins appariés. Nous avons calculé, pour les 60 millions de résidents en France âgés de 12 ans et plus, un score individuel de risque d'hospitalisation pour COVID-19 basé sur les facteurs de risque identifiés parmi les personnes avec une primo-vaccination complète en 2021, incluant l'âge, le sexe, la région et l'indice de défavorisation de la commune de résidence, les comorbidités et la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Chaque cas d'hospitalisation pour COVID-19 survenu entre le 1^{er} juin et le 15 octobre 2022 a ensuite été apparié sur l'année de naissance, le sexe, le département et le score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 à 1 à 10 témoins non hospitalisés pour COVID-19. À l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle multivariable (ajustés entre-autres sur les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 i.e. test positif ou hospitalisation pour COVID-19), nous avons estimé l'efficacité des doses de rappel vaccinal sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 globalement et selon le délai depuis la dernière dose reçue, en considérant comme statut vaccinal de référence : *i*) l'absence de vaccination ; *ii*) la primo-vaccination complète (2 doses) ; *iii*) pour la deuxième dose de rappel (4^e dose), la primo-vaccination complète suivie d'une première dose de rappel (3 doses). Cette dernière analyse a été stratifiée sur les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 post-3^e dose.

Résultats

Un total de 38 839 cas (soit plus de 99% de l'ensemble des individus hospitalisés pour COVID-19 entre le 1^{er} juin et le 15 octobre 2022) ont été appariés à 377 653 témoins non hospitalisés (94% des cas étaient appariés à 10 témoins). La moyenne d'âge des cas comme celle des témoins était de 75 ans. La part des individus non vaccinés était de 19,2% chez les cas contre 9,9% chez les témoins, tandis que

respectivement 53,9% et 55,4% avaient reçu 3 doses (depuis 7,5 mois en moyenne dans chaque groupe) et 14,3% et 22,3% avaient reçu 4 ou 5 doses (depuis 3,5 mois et 2,8 mois en moyenne, respectivement). Les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 conféraient, après un ajustement multivariable incluant le nombre de doses de vaccins, une protection contre le risque d'hospitalisation estimée à 60% [IC95% 58% ; 62%] lorsque l'infection avait lieu avant la période de prédominance du variant Omicron et à 74% [IC95% 73% ; 76%] pendant la période de prédominance du variant Omicron. Comparée à l'absence de vaccination, la primo-vaccination complète (2 doses) avait une efficacité sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 estimée à 45% [IC95% : 42% ; 47%] et les doses de rappel respectivement à 56% [IC95% : 55% ; 57%] pour la première dose de rappel (3^e dose) et 75% [IC95% : 74% ; 76%] pour les 4^e et 5^e doses. L'efficacité était la plus élevée dans les deux premiers mois suivant la dernière dose administrée (82% [IC95% : 80% ; 83%]) puis diminuait ensuite pour atteindre 52% [IC95% : 50% ; 54%] au-delà de neuf mois après l'injection (10,7 mois en moyenne). Comparée à la primo-vaccination, l'efficacité additionnelle d'une dose de rappel (3^e, 4^e ou 5^e dose) était estimée à 69% [IC95% : 67% ; 71%] dans les deux premiers mois suivant l'injection, 55% [IC95% : 53% ; 58%] entre deux et quatre mois, 30% [IC95% : 26% ; 33%] entre quatre et six mois et 22% [IC95% : 19% ; 25%] après six mois (8,1 mois en moyenne). L'efficacité additionnelle du deuxième rappel vaccinal (4^e dose) par rapport au premier rappel (3^e dose) était estimée à 44% [IC95% : 42% ; 46%]. On retrouvait ce même niveau d'efficacité chez les individus sans antécédent d'infection post-3^e dose (89% des individus), tandis qu'il n'y avait pas de bénéfice chez les individus présentant un antécédent d'infection post-3^e dose. L'efficacité de l'immunité hybride (i.e. efficacité conjointe de la deuxième dose de rappel et d'une infection post-3^e dose) était estimée à 82% [IC95% : 78% ; 84%] comparativement à des personnes ne bénéficiant pas d'une deuxième dose de rappel (4^e dose) et n'ayant pas eu d'infection post-3^e dose

Conclusion

La vaccination est restée efficace contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en cas d'infection par les sous variants Omicron BA.4 et BA.5, qui prédominent encore à ce jour. Son niveau d'efficacité était d'autant plus important que le nombre de doses reçues était élevé ou que le délai depuis la dernière dose était court. Les doses de rappel ont permis de diminuer le risque d'hospitalisation, mais la protection restait limitée dans le temps.

Contexte

Le déploiement des vaccins contre le syndrome respiratoire aigu sévère dû au SARS-CoV-2 a entraîné une diminution importante du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due au COVID-19⁵⁻⁸. Cependant, une résurgence des cas de COVID-19 sévère a été observée dans des populations vaccinées et attribuée à une baisse d'efficacité de ces vaccins au cours du temps⁹ et à l'émergence de nouveaux variants. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 90% de la population mondiale présentait début décembre 2022 une certaine forme d'immunité face au SARS-COV-2, grâce à une infection antérieure ou à la vaccination, posant alors plus spécifiquement la question du niveau et de la durabilité de l'immunité acquise dans le temps¹⁰.

Le variant Delta est devenu majoritaire en France en juillet 2021, suivi du variant Omicron avec différents sous-lignages : BA.1 apparu fin novembre 2021 et devenu majoritaire début janvier 2022, suivi de BA.2 de mi-février jusqu'à la mi-juin 2022, suivi des sous-lignages BA.4 et BA.5, toujours majoritaires début 2023¹¹. Ceci a incité les autorités à recommander une première dose de rappel par un vaccin à ARNm pour les personnes âgées de 65 ans et plus au début du mois de septembre 2021, étendue aux adultes de 18 ans et plus le 27 novembre 2021. A partir du 12 mars 2022¹², une deuxième dose de rappel a été recommandée prioritairement pour les plus de 80 ans et les résidents des EHPAD et des USLD (Unités de soins de longue durée), au 7 avril 2022¹³ pour les personnes de 60 ans et plus, et à la mi-juillet 2022¹⁴ pour les adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de la maladie ainsi que pour les femmes enceintes, dès le 1^{er} trimestre de grossesse. La HAS recommandait alors que cette deuxième dose de rappel soit administrée à partir de 6 mois après la dernière dose, à l'exception des personnes âgées de 80 ans et plus, des résidents en EHPAD et en USLD et des personnes immunodéprimées, pour qui la deuxième dose de rappel était préconisée dès trois mois après la dernière dose. Le 3 octobre 2022, une campagne de vaccination par un nouveau vaccin à ARNm bivalent, protégeant notamment contre les souches BA.1, BA.4 et BA.5 a été recommandée chez les populations les plus fragiles. Depuis juin 2022, environ 60% de la population bénéficie d'au moins une dose de rappel, ce pourcentage évoluant peu depuis¹⁵.

Une précédente étude menée par EPI-PHARE¹⁶ sur 37 millions de sujets doublement vaccinés a estimé à 83% l'efficacité d'une première dose de rappel par vaccin à ARNm contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 entre le 15 septembre 2021 et le 31 janvier 2022 (i.e. en période Delta et Omicron BA.1). Cette efficacité diminuait en fonction du temps écoulé depuis la dose de rappel dès le 3^{ème} mois suivant son administration et atteignait 78% après 4 mois. Toutefois, cette étude n'évaluait pas la durée de l'efficacité d'une deuxième dose de rappel contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 et la période d'étude ne couvrait pas les variants Omicron BA.4 et BA.5, majoritaires actuellement. De plus, elle ne tenait pas compte de l'immunité hybride acquise en cas d'infection par le SARS-CoV-2.

L'objectif de cette nouvelle étude était d'estimer le niveau et la durée de l'efficacité des doses de rappel contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 lié aux variants Omicron BA.4 et BA.5.

Méthodes

Source de données

Cette étude intègre des données individuelles provenant de quatre sources de données principales : le Système National des Données de Santé (SNDS), le Système d'Information Vaccin COVID (VAC-SI), le Système d'Information de DEPistage (SI-DEP), les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Fast Track.

Dans le SNDS, qui couvre l'ensemble de la population française, chaque individu est identifié par un identifiant anonyme unique. Le SNDS comprend des données sociodémographiques et toutes les données de remboursement des soins ambulatoires comprenant les médicaments, l'imagerie et les examens de laboratoire et des soins hospitaliers incluant les diagnostics et les actes réalisés. La base VAC-SI comprend les informations sur le statut vaccinal COVID-19 (produits vaccinaux et dates d'injection). La base SI-DEP contient les informations sur les dates et les résultats des tests SARS-CoV-2 (tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR), tests antigéniques et tests sérologiques). Le PMSI comporte les informations sur les séjours hospitaliers collectées mensuellement. Le PMSI fast track comporte tous les séjours hospitaliers dus au COVID-19 remontés via une procédure accélérée exceptionnelle. Toutes les informations requises pour cette étude ont été extraites et liées au SNDS à l'aide de l'identifiant unique et anonyme des individus.

Événement d'intérêt

L'événement d'intérêt principal était l'hospitalisation pour COVID-19 codé en diagnostic principal ou relié à l'aide de l'un des codes CIM-10 suivants : U07.10 (COVID-19, forme respiratoire, virus identifié), U07.11 (COVID-19, forme respiratoire, virus non identifié), U07.14 (COVID-19, autres formes cliniques, virus identifié), U07.15 (COVID-19, autres formes cliniques, virus non identifié), U04.9 (syndrome respiratoire aigu sévère).

Schéma et population d'étude

Le schéma d'étude est de type cas-témoins. Les cas étaient les individus âgés de 12 ans et plus hospitalisés pour COVID-19 avec une date d'entrée du séjour comprise entre le 1^{er} juin et le 15 octobre 2022, identifiés à partir des données d'hospitalisation du PMSI Fast Track (complétude des données du mois d'octobre 2022 de l'ordre de 40% au moment de l'analyse) collectées et restituées par

l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les jumeaux de même sexe ont été exclus du fait de difficultés d'identification dans le PMSI.

Pour quantifier l'efficacité de la vaccination, nous avons cherché à identifier des témoins les plus similaires possibles aux cas en termes de caractéristiques démographiques mais aussi de facteurs de risque d'une forme sévère de COVID-19 entraînant une hospitalisation. Dans ce but, nous avons construit pour les près de 60 millions de résidents français âgés de 12 ans et plus non décédés au 1^{er} juin 2022 et bénéficiant d'au moins une consommation de soins en 2021, un score individuel de risque d'hospitalisation pour COVID-19. Ce score s'est basé sur les associations que nous avons rapportées¹⁷ entre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 et une cinquantaine de facteurs de risque médicaux mesurés chez 28 millions de vaccinés par une primo-vaccination complète en 2021, incluant : tranche d'âge, sexe, quintile de défavorisation sociale de la commune de résidence, région de résidence, antécédents de consommation d'alcool, de tabac et d'opioïdes, une cinquantaine d'antécédents médicaux identifiés en 2021, et la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Ce score a été discrétisé en 20 classes à partir des vingtiles de la distribution de ce score parmi les cas inclus dans l'étude.

Chaque cas a ensuite été apparié sur l'année de naissance, le sexe, le département et la classe de score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 à jusqu'à 10 témoins non hospitalisés à la date d'entrée d'hospitalisation (date index) et n'ayant pas d'antécédent d'hospitalisation pour COVID-19 dans les trois mois précédents.

Exposition

Nous avons défini le statut vaccinal à la date index en identifiant, pour les vaccinés, la date, le nombre et la nature des vaccins administrés. L'efficacité de la vaccination nécessitant un délai après injection, nous n'avons pas considéré l'administration d'une injection lorsque celle-ci avait été réalisée moins de 14 jours avant la date index. Plusieurs fenêtres de temps ont été définies afin d'estimer l'évolution de l'efficacité de la vaccination au cours du temps. L'efficacité de la dernière injection a été estimée à [14 jours - 2 mois [; [2 mois - 4 mois [; [4 mois - 6 mois [; [6 mois - 9 mois [; ≥ 9 mois. L'efficacité spécifique des doses de rappel (3^e et 4^e doses) a été estimée globalement, dans les deux premiers mois, entre deux et quatre mois et au-delà de quatre mois. L'efficacité de la 5^e dose seule n'est pas abordée dans ce rapport car elle ne concerne que 0,2% de notre population d'étude.

Covariables

Les caractéristiques sociodémographiques incluaient l'âge (12-34 ans, 35-44 ans, 45-54 ans et 55-64 ans puis défini en variable catégorielle par tranches quinquennales), le sexe ainsi que la région de

résidence. Nous avons utilisé l'indice de défavorisation sociale comme mesure du statut socio-économique. Cet indicateur est basé, à l'échelle de la commune de résidence de la personne, sur le revenu médian des ménages rapporté aux unités de consommation, le pourcentage de diplômés du secondaire dans la population âgée de 15 ans et plus, le pourcentage de travailleurs ouvriers dans la population active et le taux de chômage dans la population active¹⁸. Les comorbidités ont été identifiées en se basant sur la Cartographie des Pathologies et des Dépenses 2021¹⁹, un outil développé par la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) à partir du DCIR et du PMSI permettant l'identification de pathologies à partir des motifs d'hospitalisation, des diagnostics d'ALD et/ou du remboursement de traitements spécifiques de certaines pathologies, en considérant l'année 2021 et les 4 années précédentes. Nous avons ainsi pu identifier 48 pathologies qui ont été complétées par l'identification des patients obèses et de ceux présentant une trisomie 21, un psoriasis ou ayant eu une transplantation cardiaque, pulmonaire ou hépatique. De plus, des indicateurs d'habitudes de vie incluant une dépendance au tabac ou des troubles liés à l'usage d'alcool ou d'opiacés ont été mesurés, et les patients traités par immunosuppresseurs ou corticoïdes oraux¹⁷ ont été identifiés. Les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 ont été identifiés à partir de l'historique des tests PCR et antigéniques positifs et des hospitalisations pour COVID-19 (à l'exclusion, pour les cas et les témoins, des tests positifs datant de moins de deux mois avant la date index et des hospitalisations datant de moins de trois mois avant la date index, car possiblement marqueurs d'une infection en cours à la date index).

Analyses statistiques

Les analyses ont reposé sur des modèles de régression logistique conditionnelle comparant le statut vaccinal des cas et des témoins appariés en ajustant sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers, et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 (survenus avant la date index). Des analyses ajustées sur l'ensemble des variables décrites en Tableau 1 ont également été réalisées. Bien qu'elles donnaient des résultats équivalents à ceux présentés dans ce rapport, leur validité était discutable en raison de difficultés de convergence des modèles.

L'association entre les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 et la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 a été estimée spécifiquement par une régression logistique conditionnelle multivariable, ajustée en plus des covariables citées ci-dessus sur le nombre d'injections reçues, en distinguant les infections survenues avant vs. depuis la période de prédominance du variant Omicron.

L'efficacité vaccinale a été estimée à partir des odds ratios (OR) obtenus en analyse multivariable selon la formule $[(1-OR) \text{ multiplié par } 100]$, et les bornes de son intervalle de confiance à 95% (IC95%) selon les formules $[(1 - \text{borne supérieure de l'IC95\% de l'OR}) \times 100]$ pour la borne inférieure et $[(1 - \text{borne inférieure de l'IC95\% de l'OR}) \times 100]$ pour la borne supérieure.

L'efficacité des doses de rappel vaccinal sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 a été estimée en considérant comme statut vaccinal de référence : *i*) l'absence de vaccination ; *ii*) la primo-vaccination complète (2 doses) ; *iii*) pour la deuxième dose de rappel, la primo-vaccination complète suivie d'une première dose de rappel (3 doses). Pour chacune de ces estimations, l'efficacité a été mesurée globalement puis séparément selon le délai depuis la dernière dose reçue (dans les deux premiers mois, entre deux et quatre mois et au-delà de quatre mois).

Pour comparer l'efficacité du deuxième rappel vaccinal (4^e dose) selon qu'il y ait eu ou non une infection post-3^e dose, nous avons réalisé une analyse stratifiée selon la présence ou non d'une infection. Ces analyses stratifiées ont été ajustées sur les mêmes facteurs que décrits ci-dessus, excepté pour les antécédents d'infection, où n'ont été considérés pour cette analyse que ceux survenant avant la première dose de rappel (3^e dose). L'efficacité de l'immunité hybride (i.e. efficacité conjointe de la deuxième dose de rappel (4^e dose) et d'une infection post-3^e dose) a également été estimée comparativement à des personnes ne bénéficiant pas d'une deuxième dose de rappel (4^e dose) et n'ayant pas eu d'infection post-3^e dose.

L'efficacité additionnelle de la première dose de rappel (3^e dose) par rapport à la primo-vaccination complète (2 doses) a également été estimée, globalement et en fonction du délai entre cette dose et la date index (dans les deux premiers mois, entre deux et quatre mois et au-delà de quatre mois).

Résultats

Population d'étude

Entre le 1^{er} juin et le 15 octobre 2022, 39 059 individus ont été hospitalisés pour COVID-19. Parmi eux, 38 839 (soit >99%) ont été appariés à 377 653 témoins non hospitalisés de même année de naissance, sexe, département de résidence et la classe de score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 (Figure 1). 94% étaient appariés à 10 témoins et 97% à au moins 5 témoins. La description des caractéristiques des cas et de leur(s) témoin(s) est présentée dans le Tableau 1. L'âge moyen (\pm écart-type) des cas et des témoins était de 75 ans (\pm 18). Les cas et leurs témoins étaient comparables en termes d'antécédents médicaux, avec notamment 24% vs 25% de diabète respectivement, 19% de maladies respiratoires chroniques, 65% d'hypertension artérielle et 1,5% de cancer du poumon dans les deux

groupes. La distribution du score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 était similaire chez les cas et chez les témoins (Figure S1).

Figure 1 : Flow chart

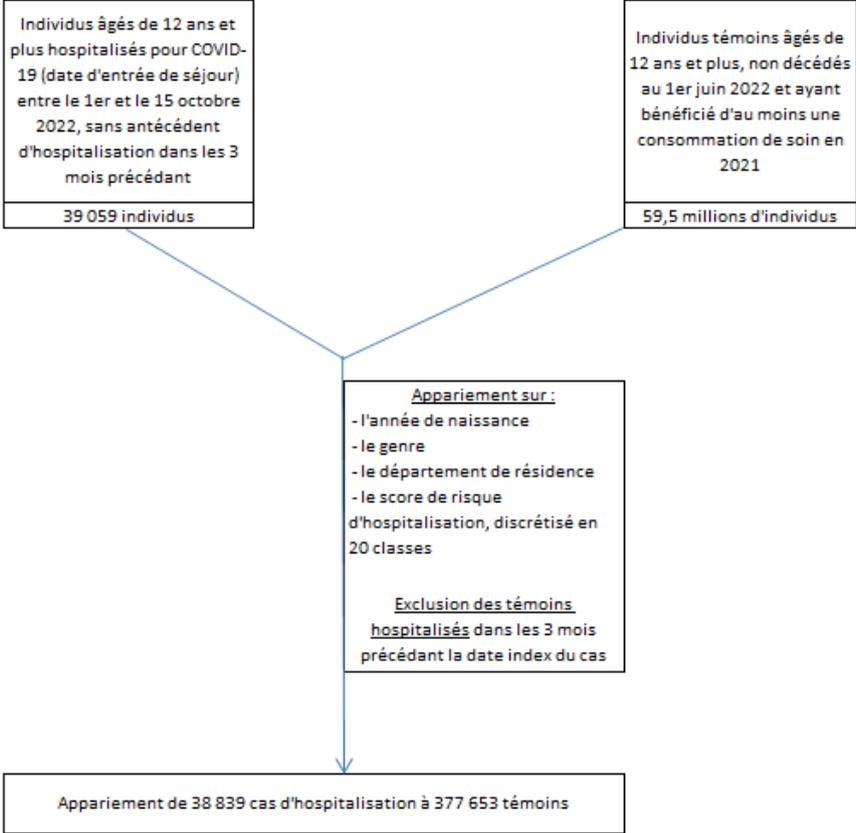


Tableau 1 : Caractéristiques des cas d'hospitalisation et de leurs témoins.

		Cas	% cas	Témoins	% témoins
Caractéristiques socio-démographiques		38 839		377 653	
Age (années) - moyenne (écart-type)		75.0 (17.8)		75.2 (17.6)	
Age	12-34	2014	5,2	19380	5,1
	35-44	1121	2,9	10415	2,8
	45-54	1817	4,7	16959	4,5
	55-64	3237	8,3	30619	8,1
	65-69	2458	6,3	23518	6,2
	70-74	3895	10,0	38172	10,1
	75-79	4643	12,0	45610	12,1
	80-84	5533	14,3	54667	14,5
	85-89	6925	17,8	68830	18,2
90+	7196	18,5	69483	18,4	
Sexe	Femmes	19131	49,3	185723	49,2
	Hommes	19708	50,7	191930	50,8
Région	Auvergne-Rhône Alpes	4548	11,7	44032	11,7
	Bourgogne Franche Comté	1821	4,7	17148	4,5
	Bretagne	1982	5,1	19200	5,1
	Centre-Val de Loire	1415	3,6	13556	3,6
	Corse	207	0,5	2013	0,5
	DOM	1506	3,9	14922	4,0
	Grand Est	3190	8,2	30524	8,1
	Hauts de France	3730	9,6	36789	9,7
	Ile de France	5625	14,5	55653	14,7
	Normandie	1974	5,1	19206	5,1
	Nouvelle Aquitaine	3575	9,2	34220	9,1
	Occitanie	3514	9,1	33757	8,9
	Pays de Loire	1849	4,8	17889	4,7
	Provence Alpes Cote	3903	10,1	38744	10,3
Indice de défavorisation sociale	1 (Moins défavorisé)	6079	15,7	66040	17,5
	2	6338	16,3	62275	16,5
	3	7605	19,6	67388	17,8
	4	7724	19,9	69640	18,4
	5 (Plus défavorisé)	8802	22,7	90021	23,8
	Inconnu	2291	5,9	22289	5,9
Habitudes de vie					
Tabagisme	3019	7,8	20052	5,3	
Alcoolisme	924	2,4	7058	1,9	
Addiction aux opiacés	160	0,4	510	0,1	
Immunomodulateurs					
Prise d'immunosuppresseur	1612	4,2	15741	4,2	
Prise de corticoïdes oraux	2326	6,0	18752	5,0	
Comorbidités					
Cardiométaboliques					
Diabète non insulinotraité	6124	15,8	66407	17,6	
Diabète insulinotraité	3115	8,0	27347	7,2	
Obésité morbide	334	0,9	4196	1,1	
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	13337	34,3	126749	33,6	
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	200	0,5	1774	0,5	
Hypertension	25425	65,5	246318	65,2	
Maladies coronariennes	6132	15,8	57601	15,3	
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	2429	6,3	19984	5,3	
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	9511	24,5	88923	23,6	
Insuffisance cardiaque	4337	11,2	37057	9,8	
Valvulopathies	2737	7,1	24251	6,4	
AVC	3647	9,4	27350	7,2	
Autres pathologies cardiovasculaires	922	2,4	7276	1,9	
Respiratoires					
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	7542	19,4	70297	18,6	

Mucoviscidose	34	0,1	113	0,0
Embolie pulmonaire	643	1,7	5103	1,4
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	297	0,8	3803	1,0
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	652	1,7	7225	1,9
Cancer colorectal (actif)	316	0,8	3574	1,0
Cancer colorectal (sous surveillance)	582	1,5	6548	1,7
Cancer du poumon (actif)	356	0,9	3088	0,8
Cancer du poumon (sous surveillance)	208	0,5	2043	0,5
Cancer de la prostate (actif)	541	1,4	4968	1,3
Cancer de la prostate (sous surveillance)	865	2,2	8733	2,3
Autres cancers (actif)	2592	6,7	28534	7,6
Autres cancers (sous surveillance)	2241	5,8	21564	5,7
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	296	0,8	2709	0,7
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	713	1,8	8029	2,1
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	281	0,7	3482	0,9
Autres maladies inflammatoires	674	1,7	4960	1,3
Psoriasis	598	1,5	5629	1,5
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	8927	23,0	76868	20,4
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	2388	6,2	20801	5,5
Prise d'anxiolytiques	8462	21,8	68418	18,1
Prise d'hypnotiques	3678	9,5	30851	8,2
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	53	0,1	646	0,2
Trisomie 21	47	0,1	367	0,1
Epilepsie	833	2,1	5593	1,5
Sclérose en plaques	348	0,9	1937	0,5
Paraplégie	383	1,0	1882	0,5
Myopathie ou myasthenie	161	0,4	1056	0,3
Maladie de Parkinson	1539	4,0	9296	2,5
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	3718	9,6	31573	8,4
Déficience mentale	208	0,5	2050	0,5
Autres maladies psychiatriques	825	2,1	5514	1,5
Autres maladies neurologiques	416	1,1	1977	0,5
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	80	0,2	933	0,3
Infection au VIH	113	0,3	907	0,2
Maladies du foie	971	2,5	8555	2,3
Dialyse chronique	468	1,2	3771	1,0
Transplantation rénale	557	1,4	3040	0,8
Transplantation cardiaque	29	0,1	80	0,0
Transplantation hépatique	32	0,1	219	0,1
Transplantation du poumon	52	0,1	107	0,0
Autre ALD	4292	11,1	33897	9,0

Efficacité des doses de rappel vaccinal en comparaison de l'absence de vaccination

La part des individus non vaccinés était de 19% chez les cas contre 10% chez les témoins (Tableau 2), tandis que respectivement 54% et 55% avaient reçu 3 doses (depuis 7,5 mois en moyenne) et 14% et 22% avaient reçu 4 ou 5 doses (depuis 3,5 mois et 2,8 mois en moyenne).

Relativement à l'absence de vaccination, l'efficacité estimée des doses de rappel sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 atteignait respectivement 56% [IC 95% : 55% ; 57%] pour la première dose de rappel (3^e dose) et 75% [IC95% : 74% ; 76%] pour les 4^e et 5^e doses, contre 45% [IC95% : 42% ; 47%] pour la primo-vaccination complète. L'efficacité de la vaccination était la plus élevée dans les deux premiers mois suivant l'injection (82% [IC95% : 80% ; 83%]), puis diminuait ensuite progressivement (73% [IC95% : 72% ; 74%] après deux à quatre mois, 57% [IC95% : 56% ; 59%] après quatre à six mois pour atteindre 53% [IC95% : 52% ; 55%] entre six et neuf mois après l'injection et 52% [IC95% : 50% ; 54%] au-delà de neuf mois (10,7 mois en moyenne).

Tableau 2 : Estimation de l'efficacité de la vaccination (primo-vaccination ou rappel) sur la réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période omicron, selon le nombre de doses reçues et le délai depuis la dernière dose.

	Cas	% cas	Témoins	% témoins	Efficacité vaccinale	
					Modèle brut	Modèle Ajusté*
	38 839	%	377 653	%		
Selon le nombre de doses reçues						
Non vaccinés	7 454	19%	37 442	10%	1	1
1 dose	713	2%	5 727	2%	39% (34% ; 44%)	29% (22% ; 34%)
2 doses	4 190	11%	41 082	11%	51% (49% ; 53%)	45% (42% ; 47%)
3 doses	20 921	54%	209 232	55%	54% (53% ; 56%)	56% (55% ; 57%)
4 ou 5 doses	5 561	14%	84 170	22%	72% (71% ; 73%)	75% (74% ; 76%)
Selon le délai depuis la dernière dose						
Non vaccinés	7 454	19%	37 442	10%	1	1
Vaccination partielle	713	2%	5 727	2%	39% (34% ; 44%)	27% (21% ; 33%)
Dernière injection depuis 14 jours à < 2 mois	1 402	4%	32 066	9%	81% (80% ; 82%)	82% (80% ; 83%)
Dernière injection depuis 2 à < 4 mois	2 997	8%	45 723	12%	71% (70% ; 72%)	73% (72% ; 74%)
Dernière injection depuis 4 à < 6 mois	4 705	12%	48 644	13%	55% (53% ; 57%)	57% (56% ; 59%)
Dernière injection depuis 6 à < 9 mois	15 493	40%	147 726	39%	52% (50% ; 53%)	53% (52% ; 55%)
Dernière injection depuis ≥ 9 mois	6 075	16%	60 325	16%	55% (53% ; 56%)	52% (50% ; 54%)
Selon le délai depuis la dernière dose de rappel (3e, 4e, 5e dose)						
Primo-vaccinés (2 doses)	4 181	14%	30 890	12%	1	1
Rappel, quel que soit le délai	26 466	86%	237 079	89%	15% (12% ; 18%)	32% (30% ; 35%)
Primo-vaccinés (2 doses)	4 181	14%	30 890	12%	1	1
Rappel depuis 14 jours à < 2 mois	1 363	4%	26 045	10%	61% (59% ; 64%)	69% (67% ; 71%)
Rappel depuis 2 à < 4 mois	2 892	9%	36 899	14%	42% (39% ; 45%)	55% (53% ; 58%)
Rappel depuis 4 à < 6 mois	4 132	14%	33 939	13%	9% (5% ; 13%)	30% (26% ; 33%)
Rappel depuis ≥ 6 mois	18 079	59%	140 196	52%	3% (0% ; 7%)	22% (19% ; 25%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers, et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 (survenus avant la date index)

Les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 conféraient, après un ajustement multivariable incluant le nombre de doses de vaccins, une protection contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 de 60% [IC95% 58% ; 62%] lorsque l'infection avait lieu avant la période de prédominance du variant Omicron et de 74% [IC95% 73% ; 76%] pendant la période de prédominance du variant Omicron (Tableau 3).

Tableau 3. Association entre les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 et la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19

	Cas	% cas	Témoins	% témoins	Modèle brut	Modèle ajusté*
Antécédent d'infection à SARS CoV-2						
Absence	35 427	91,2%	299 866	79,4%	1	1
Antécédent d'infection avant la période Omicron	1 801	4,6%	30 188	8,0%	52% (49% ; 54%)	60% (58% ; 62%)
Antécédent d'infection depuis la période Omicron	1 611	4,1%	47 599	12,6%	73% (71% ; 74%)	74% (73% ; 76%)

* ajustement sur le nombre de doses de vaccin, l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers, et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 (survenus avant la date index)

Efficacité des doses de rappel vaccinal en comparaison à la primo-vaccination complète

En tenant compte des antécédents d'infection à SARS-CoV-2, l'administration d'une dose de rappel (3^e, 4^e ou 5^e dose) apportait une protection par rapport à la primo-vaccination estimée à 32% [IC95% 30% ; 35%] contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 (Tableau 2). Cette protection atteignait 69% [IC95% : 67% ; 71%] dans les deux premiers mois suivant l'injection, 55% [IC95% : 53% ; 58%] après deux à quatre mois, 30% [IC95% : 26% ; 33%] après quatre à six mois et 22% [IC95% 19% ; 25%] après six mois. Les résultats ne différaient pas selon la tranche d'âge (< 55 ans ; 55 – 74 ans ; ≥ 75 ans) ni selon le genre (Tableau S1).

Efficacité additionnelle spécifique de la deuxième dose de rappel vaccinal

L'efficacité additionnelle spécifique de la deuxième dose de rappel (4^e dose) par rapport à la première dose de rappel (3^e dose) a été estimée en restreignant l'analyse aux paires cas-témoins ayant eu 3 ou 4 doses, soit 26 332 cas et 206 125 témoins. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau S2. L'efficacité additionnelle spécifique de la deuxième dose de rappel (4^e dose) par rapport à la première dose de rappel (3^e dose) était estimée à 44% [IC95% : 42% ; 46%] (Tableau 4a). Elle était de 61% [IC95% : 59% ; 64%] dans les deux premiers mois, de 45% [IC95% : 43% ; 48%] entre deux et quatre mois et de 7% [IC95% : 2% ; 13%] au-delà (Tableau 4a).

Tableau 4a : Réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période Omicron associée à la deuxième dose de rappel (4^e dose) comparativement à la première dose de rappel (3^e dose), globalement et selon le délai depuis la 4^e dose.

	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
--	-----	---	---------	---	-------------	----------------

3e dose	20 870	79%	144 297	70%	1	1
4e dose	5 462	21%	61 828	30%	39% (37% ; 41%)	44% (42% ; 46%)
3e dose	20 870	79%	144 297	70%	1	1
4e dose depuis 14 jours à < 2 mois	1 207	5%	20 625	10%	59% (56% ; 61%)	61% (59% ; 64%)
4e dose depuis 2 à < 4 mois	2 462	9%	28 690	14%	40% (37% ; 43%)	45% (43% ; 48%)
4e dose depuis ≥ 4 mois	1 793	7%	12513	6%	2% (-4% ; 7%)	7% (2% ; 13%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers, et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 (survenus avant la date index).

Parmi les individus ayant reçu au moins 3 doses, 11% présentaient un antécédent d'infection à SARS-COV-2 post-3^e dose (3,6% des cas et 12% des témoins). L'efficacité de la deuxième dose de rappel (4^e dose) était différente en présence ou en l'absence d'une infection: elle était estimée à 44% [IC95% 42% ; 46%] en l'absence d'antécédent d'infection à SARS-COV-2 post-3^e dose (52% [IC95% 50% ; 54%] dans les quatre premiers mois et 9% [IC95% 4% ; 14%] au-delà) et à 2% [IC95% -18% ; 19%] lorsqu'il y avait eu une infection (Tableaux 4b et 4c). L'efficacité de l'immunité hybride (i.e. efficacité conjointe de la deuxième dose de rappel et d'une infection post-3^e dose) était estimée à 82% [IC95% : 78% ; 84%] comparativement à des personnes ne bénéficiant pas d'une deuxième dose de rappel (4^e dose) et n'ayant pas eu d'infection post-3^e dose (Tableau S3).

Tableaux 4b et 4c : Réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période Omicron associée à la deuxième dose de rappel (4^e dose) comparativement à la première dose de rappel (3^e dose), en stratifiant sur l'absence (4b) ou la présence (4c) d'antécédent d'infection post-3^e dose.

b.

	Absence d'infection post-3e dose					
	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
3e dose	20 063	79%	123 680	68%	1	1
4e dose	5 319	21%	57 654	32%	43% (41% ; 45%)	44% (42% ; 46%)
3e dose	20 063	79%	123 680	68%	1	1
4e dose depuis < 4 mois	3 594	14%	46 244	26%	52% (50% ; 54%)	52% (50% ; 54%)
4e dose depuis ≥ 4 mois	1 725	7%	11 410	6%	7% (2% ; 12%)	9% (4% ; 14%)

c.

	Infection post-3e dose					
	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
3e dose	807	85%	20 617	83%	1	1
4e dose	143	15%	4 174	17%	12% (-5% ; 27%)	2% (-18% ; 19%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers (survenus avant la date index), et sur les antécédents d'infection à SARS-COV-2 antérieurs à la 3^e dose.

On retrouvait une estimation de l'efficacité additionnelle de la première dose de rappel (3^e dose) par rapport à la primo-vaccination complète équivalente à celle de la deuxième dose de rappel (4^e dose) par rapport à la première dose de rappel (3^e dose) (Tableaux S4 et S5).

Discussion

Dans cette étude cas témoins appariés sur l'âge, le genre, le département de résidence et le risque individuel d'hospitalisation pour COVID-19, les doses de rappel, comparé à l'absence de vaccination, avaient une efficacité sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 estimée respectivement à 56% [IC95% : 55% ; 57%] pour la première dose de rappel (3^e dose) et 75% [IC95% : 74% ; 76%] pour les 4^e et 5^e doses, l'efficacité de la primo-vaccination complète étant estimée à 45% [IC95% : 42% ; 47%]. L'efficacité de la vaccination était la plus élevée dans les deux premiers mois suivant l'injection (82%) puis diminuait ensuite pour atteindre 52% au-delà de neuf mois après l'injection (10,7 mois en moyenne). Globalement, en tenant compte des antécédents d'infection à SARS-CoV-2, l'administration d'une dose de rappel (3^e, 4^e ou 5^e dose) était estimée apporter une protection temporairement accrue par rapport à la primo-vaccination, atteignant 69% [IC95% : 67% ; 71%] dans les deux premiers mois suivant l'injection, 55% [IC95% 53% ; 58%] entre deux et quatre mois, 30% [IC95% : 26% ; 33%] entre quatre mois et six mois et 22% [IC95% : 19% ; 25%] après six mois. L'étude spécifique de l'efficacité additionnelle de la deuxième dose de rappel (4^e dose) par rapport à la première dose de rappel (3^e dose) stratifiée sur les antécédents d'infection post-3^e dose montrait une efficacité de courte durée de la deuxième dose de rappel (durant les quatre premiers mois seulement suivant l'administration) en population sans antécédent d'infection post-3^e dose ; le bénéfice de la deuxième dose de rappel n'était pas démontré en cas d'antécédent d'infection à SARS-COV-2 post-3^e dose.

Comparativement aux individus non vaccinés, la baisse d'efficacité vaccinale de la dernière dose administrée observée contre le risque d'hospitalisation (80% dans les deux mois vs 50% au-delà de six mois) était consistante avec les résultats retrouvés dans plusieurs études²⁰⁻²⁵. Une étude américaine de Adams²³ et al en période Omicron (période du 26 décembre 2021 au 30 juin 2022) estimait une efficacité de la première dose de rappel (3^e dose) contre le risque d'hospitalisation de 76% (IC 95% 69% - 81%) dans les quatre premiers mois contre 39% (IC 95% 22% - 53%) au-delà et une efficacité de la deuxième dose de rappel (4^e dose) de 62% (IC 95% 35% - 78%) dans les quatre premiers mois (le manque d'effectif ne leur permettait pas d'estimer l'efficacité de la deuxième dose de rappel (4^e dose) au-delà). Une autre étude américaine de Ferdinands et al²¹, sur la période du 17 janvier 2021 au 12 juillet 2022, estimait une efficacité de la première dose de rappel (3^e dose) contre le risque d'hospitalisation de 89% (IC 95% 88% - 90%) durant les deux premiers mois et de 66% (IC 95% 63% - 69%) au bout de quatre mois. Le maintien d'un niveau d'efficacité d'environ 50% contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 au-delà de six mois retrouvé dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les mutations successives des différents variants préoccupants n'affectent pas ou affectent peu les épitopes des cellules T et la réponse immunitaire associée²⁶.

Comparativement aux individus primo-vaccinés depuis au moins 25 semaines, une étude anglaise de Kirsebom²⁷ et al estimait l'efficacité d'une première (3^e dose) ou d'une deuxième (4^e dose) dose de rappel contre le risque d'hospitalisation à 14 semaines d'environ 60% contre les variants BA.4 et BA.5 ; l'efficacité n'était plus que de l'ordre de 20% au-delà de 24 semaines. Dans notre étude, le bénéfice additionnel du deuxième rappel vaccinal (4^e dose) par rapport au premier rappel (3^e dose) contre le risque de forme sévère était de 44% (IC 95% 42% ; 46%), allant de 61% (IC 95% 59% ; 64%) dans les deux premiers mois à 7% (IC 95% 2% ; 13%) au-delà de quatre mois. Ces estimations étaient cohérentes avec les résultats retrouvés dans deux études incluant des individus âgés d'au moins 60 ans: une étude canadienne²⁸ en établissement de soins de longue durée estimait chez les individus âgés d'au moins 60 ans l'efficacité de la deuxième dose de rappel (4^e dose) comparativement au premier rappel vaccinal (3^e dose) de 40% (IC 95% 24% ; 52%) ; une étude italienne²⁹ chez les individus âgés d'au moins 80 ans estimait une efficacité de la deuxième dose de rappel (4^e dose) comparativement au premier rappel vaccinal (3^e dose) de 43,2 % (IC 95% 30,6% ; 54,9%) à 1 mois et de 27,2 % (IC 95% 8,3 ; 42,9%) à 4 mois. Si notre étude n'était pas restreinte à la population âgée, la moyenne d'âge des cas et des témoins inclus dans l'analyse du bénéfice additionnel de la deuxième dose de rappel (4^e dose) en comparaison aux individus bénéficiant d'un booster était respectivement de 77 et 78 ans (Tableau S2). La divergence de résultats observée avec certaines études mettant en évidence le maintien d'un haut niveau d'efficacité dans le temps contre le risque de formes sévères³⁰⁻³² pourrait s'expliquer par un nombre d'événements plus faible et une population plus jeune dans ces études.

Nous observons également un bénéfice de l'immunité hybride conférée par une efficacité conjointe de la vaccination et d'une infection à SARS-COV-2. L'infection pourrait en effet susciter une réponse immunitaire plus diversifiée que la vaccination, sur plusieurs sites antigéniques³³. Par ailleurs, un échappement immunitaire des vaccins²⁶ au variant Omicron pourrait expliquer la baisse d'efficacité observée au cours du temps, l'administration d'une dose de rappel permettant un regain d'efficacité via un élargissement de la réponse immunitaire²³. Plusieurs études ont ainsi retrouvé une protection maximale dans le temps de l'immunité hybride³³⁻³⁷. Il est cependant important de rappeler que l'infection à SARS-COV-2 est associée à un sur-risque d'hospitalisation pour COVID-19, de passage en réanimation et de décès et, chez les personnes ayant expérimenté une forme sévère de la maladie, à un risque de persistance des symptômes, de COVID long, et à un risque à court et moyen terme de complications respiratoires, cardiovasculaires et neurologiques³⁸⁻⁴¹.

Cette étude comporte certaines limites. Un risque de biais de classement est possible : d'une part, du fait de la potentielle non exhaustivité des antécédents d'infection dans la base SIDEP, notamment avec le développement des autotests, pouvant impacter nos estimations de l'efficacité, de son évolution dans le temps et notamment celle de l'immunité hybride ; d'autre part, du fait de la complétude partielle des données d'hospitalisation pour COVID-19 du mois d'octobre (de l'ordre de 40% au

moment des analyses). Cependant, dans ce dernier cas, le nombre de témoins pour lesquels une hospitalisation ne serait pas remontée au moment de l'analyse serait faible par rapport à l'ensemble des témoins et donc le risque de biaiser les estimations probablement limité. Un risque de biais lié à la déplétion des susceptibles est également possible si, du fait de l'efficacité des vaccins sur le risque d'hospitalisation^{5,42}, les individus infectés sont plus probablement non vaccinés, réduisant ainsi la proportion des susceptibles chez les non vaccinés et conduisant à une baisse artificielle de l'efficacité vaccinale⁴³. La caractérisation des sous-lignages BA.4 et BA.5 n'était pas disponible de façon individuelle dans les bases de données et repose sur une période de prédominance définie à partir des données de surveillance⁴⁴. Les vaccins bivalents n'étaient pas disponibles sur la période d'étude, nos résultats ne sont donc pas généralisables à ces vaccins. Enfin, malgré l'appariement sur le score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 des cas et des témoins et une répartition relativement équilibrée sur les différentes variables d'ajustement, incluant un grand nombre de facteurs de risque de forme sévère de COVID-19, il est possible que des facteurs de confusion résiduels non mesurés, comme les comportements à risque (e.g. non-respect des mesures barrières), persistent.

Cette étude porte sur la quasi-exhaustivité des cas d'hospitalisation entre le 1^{er} juin et le 15 octobre 2022, période de forte exposition et de prévalence des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron. Son originalité réside dans l'appariement à des témoins à risque équivalent d'hospitalisation, ainsi que dans la prise en compte des épisodes récents d'infection lors de l'estimation de l'efficacité vaccinale.

Conclusion

Les vaccins monovalents sont restés efficaces contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période de prédominance des sous-variants Omicron BA.4 et BA.5, avec un niveau d'efficacité vaccinale d'autant plus important que le nombre de doses reçues était élevé et que le délai depuis la dernière dose était court. Les doses de rappel ont permis de renforcer la protection contre le risque d'hospitalisation, mais cette protection restait limitée dans le temps. De futurs travaux seront nécessaires pour mesurer le niveau et la durée de l'efficacité vaccinale des vaccins bivalents utilisés en France depuis octobre 2022.

Bibliographie

1. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». (2016).
2. Code de la santé publique - Article R1461-13.
3. Code de la santé publique - Article R1461-14.
4. Délibération n° 2016-316 du 13 octobre 2016 portant avis sur un projet de décret en Conseil d'Etat relatif au Système national des données de santé (demande d'avis n° 16018114). (2022).
5. Bouillon, K. et al. Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *bmjmed* **1**, e000104 (2022).
6. Botton, J. et al. Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine* **40**, 414–417 (2022).
7. Tartof, S. Y. et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet* **398**, 1407–1416 (2021).
8. Haas, E. J. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet* **397**, 1819–1829 (2021).
9. Thomas, S. J. & Moreira, E. D. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *n engl j med* **13** (2021).
10. Franceinfo. Covid-19 : 90% de la population mondiale présente une forme d'immunité, selon l'OMS.
11. Mutation L452R (suspicion Omicron BA.4, BA.5).
12. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Addendum du 18 février 2022 à l'avis du 19 janvier 2022 Opportunité de la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal.
13. Gouvernement. Les personnes de 60 ans et plus peuvent effectuer une deuxième dose de rappel contre le Covid-19.

14. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel supplémentaire des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale.
15. l'Assurance Maladie. Les données de la vaccination contre la Covid-19. <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/>.
16. Jabagi, M. J. et al. Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés.
17. Semenzato, L. et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. *The Lancet Regional Health - Europe* **19**, 100441 (2022).
18. Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* **9**, 33 (2009).
19. 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.
20. Tartof, S. Y. et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *The Lancet Respiratory Medicine* **10**, 689–699 (2022).
21. Ferdinands, J. M. et al. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. *BMJ* e072141 (2022) doi:10.1136/bmj-2022-072141.
22. Stowe, J., Andrews, N., Kirsebom, F., Ramsay, M. & Bernal, J. L. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nat Commun* **13**, 5736 (2022).
23. Adams, K. et al. Vaccine effectiveness of primary series and booster doses against covid-19 associated hospital admissions in the United States: living test negative design study. *BMJ* e072065 (2022) doi:10.1136/bmj-2022-072065.

24. Thompson, M. G. et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **71**, 139–145 (2022).
25. Lau, J. J. et al. Real-world COVID-19 vaccine effectiveness against the Omicron BA.2 variant in a SARS-CoV-2 infection-naive population. *Nat Med* (2023) doi:10.1038/s41591-023-02219-5.
26. Carabelli, A. M. et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol* (2023) doi:10.1038/s41579-022-00841-7.
27. Møller Kirsebom, F. C. et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against hospitalisation with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *The Lancet Regional Health - Europe* **23**, 100537 (2022).
28. Grewal, R. et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* e071502 (2022) doi:10.1136/bmj-2022-071502.
29. Fabiani, M. et al. Relative effectiveness of a 2nd booster dose of COVID-19 mRNA vaccine up to four months post administration in individuals aged 80 years or more in Italy: A retrospective matched cohort study. *Vaccine* **41**, 76–84 (2023).
30. Altarawneh, H. N. et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med* **387**, 21–34 (2022).
31. Chemaitelly, H. et al. Covid-19 Vaccine Protection among Children and Adolescents in Qatar. *N Engl J Med* **387**, 1865–1876 (2022).
32. Buchan, S. A. et al. Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes. *JAMA Netw Open* **5**, e2232760 (2022).
33. Bobrovitz, N. et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *The Lancet Infectious Diseases* S1473309922008015 (2023) doi:10.1016/S1473-3099(22)00801-5.
34. Carazo, S. et al. Estimated Protection of Prior SARS-CoV-2 Infection Against Reinfection With the Omicron Variant Among Messenger RNA–Vaccinated and Nonvaccinated Individuals in Quebec, Canada. *JAMA Netw Open* **5**, e2236670 (2022).

35. Pilz, S., Theiler-Schwetz, V., Trummer, C., Krause, R. & Ioannidis, J. P. A. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environmental Research* **209**, 112911 (2022).
36. Suarez Castillo, M., Khaoua, H. & Courtejoie, N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance* **27**, (2022).
37. Hansen, C. H. et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark. *The Lancet Infectious Diseases* **23**, 167–176 (2023).
38. Xu, E., Xie, Y. & Al-Aly, Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* **28**, 2406–2415 (2022).
39. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Xu, E. Long-term Neurologic Outcomes of COVID-19. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1473735/v1> (2022) doi:10.21203/rs.3.rs-1473735/v1.
40. Puntmann, V. O. et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med* **28**, 2117–2123 (2022).
41. Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M. & Topol, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* (2023) doi:10.1038/s41579-022-00846-2.
42. Botton, J. et al. Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine* **40**, 414–417 (2022).
43. Bobrovitz, N. et al. Protective effectiveness of prior SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against Omicron infection and severe disease: a systematic review and meta-regression. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.10.02.22280610> (2022) doi:10.1101/2022.10.02.22280610.
44. Santé Publique France. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>.

Figure S1 : Comparaison de la distribution du score de risque d'hospitalisation pour COVID-19 entre les cas et les témoins après appariement.

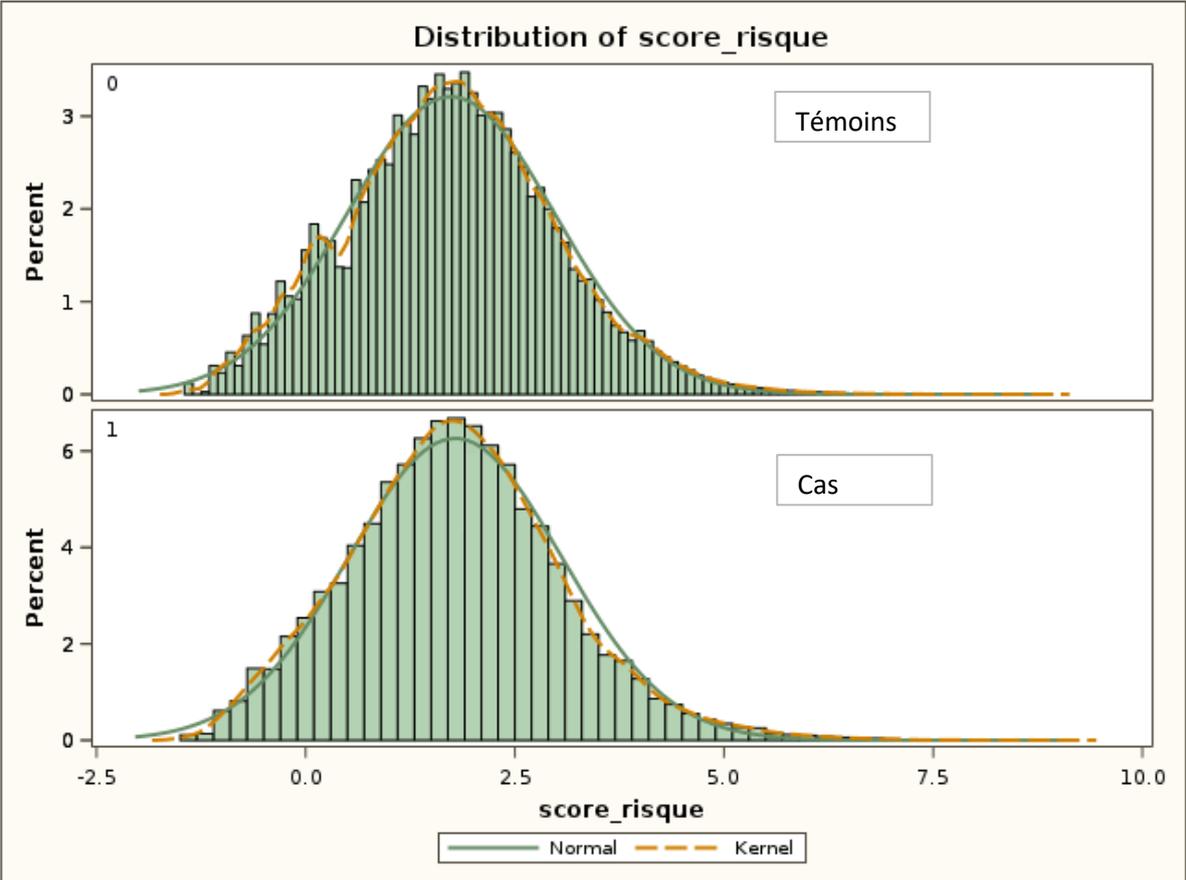


Tableau S1 : Estimation de l'efficacité du dernier rappel vaccinal (3^e, 4^e ou 5^e dose) sur la réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période omicron, selon le délai depuis la dernière dose, et en stratifiant sur l'âge (a) et sur le sexe (b).

a.

	< 55 ans				55 ans - 74 ans				≥ 75 ans									
	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
	3 307		25 231				7 631		65 973				19 709		176 765			
2 doses	957	29%	7 337	29%	1	1	1 049	14%	8 641	13%	1	1	2 175	11%	14 912	8%	1	1
Délai depuis la dernière dose																		
14 jours à < 2 mois	30	1%	306	1%	33% (1% ; 55%)	45% (18% ; 63%)	305	4%	5 826	9%	57% (51% ; 63%)	66% (61% ; 70%)	1 028	5%	19 913	11%	64% (61% ; 67%)	70% (67% ; 72%)
2 à < 4 mois	86	3%	567	2%	-10% (-40% ; 14%)	2% (-26% ; 23%)	448	6%	4 474	7%	19% (9% ; 28%)	37% (28% ; 44%)	2 358	12%	31 858	18%	49% (46% ; 52%)	58% (56% ; 61%)
4 à < 6 mois	692	21%	5 584	22%	5% (-6% ; 15%)	24% (15% ; 32%)	1 089	14%	8 734	13%	-4% (-14% ; 5%)	16% (8% ; 24%)	2 351	12%	19 621	11%	16% (11% ; 22%)	32% (27% ; 36%)
≥ 6 mois	1 542	47%	11 437	45%	-4% (-14% ; 5%)	12% (3% ; 20%)	4 740	62%	38 298	58%	-2% (-10% ; 5%)	14% (8% ; 21%)	11 797	60%	90 461	51%	9% (4% ; 13%)	20% (16% ; 24%)

b.

	Hommes				Femmes							
	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
	16 214		143 228				14 433		124 741			
2 doses	1 952	12%	15 327	11%	1	1	2 229	15%	15 563	12%	1	1
14 jours à < 2 mois	791	5%	14 170	10%	55% (51% ; 59%)	63% (60% ; 66%)	572	4%	11 875	10%	67% (63% ; 70%)	73% (70% ; 75%)
2 à < 4 mois	1 597	10%	20 078	14%	37% (32% ; 42%)	50% (46% ; 53%)	1 295	9%	16 821	13%	47% (43% ; 51%)	57% (54% ; 61%)
4 à < 6 mois	2 182	13%	17 671	12%	1% (-5% ; 8%)	20% (15% ; 26%)	1 950	14%	16 268	13%	16% (10% ; 21%)	33% (28% ; 37%)
≥ 6 mois	9 692	60%	75 982	53%	-2% (-8% ; 3%)	12% (7% ; 17%)	8 387	58%	64 214	51%	8% (3% ; 13%)	22% (18% ; 26%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers, et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 (survenus avant la date index)

Tableau S2 : Caractéristiques des cas d'hospitalisation et de leurs témoins bénéficiant d'un premier (3^e dose) ou d'un deuxième (4^e dose) rappel vaccinal.

		Cas	% cas	Temoins	% témoins
Caractéristiques socio-démographiques		26 332		206 125	
Age (années) - moyenne (écart-type)		77.05 (15.1)		78.38 (13.6)	
Age	12-34	696	2,64	3 410	1,65
	35-44	511	1,94	2 724	1,32
	45-54	1 104	4,19	6 850	3,32
	55-64	2 063	7,83	14 232	6,9
	65-69	1 661	6,31	12 469	6,05
	70-74	2 806	10,66	22 470	10,9
	75-79	3 403	12,92	28 170	13,67
	80-84	4 126	15,67	34 665	16,82
	85-89	5 156	19,58	43 316	21,01
	90+	4 806	18,25	37 819	18,35
Sexe	Femmes	12 149	46,14	93 233	45,23
	Hommes	14 183	53,86	112 892	54,77
Région	Auvergne-Rhône Alpes	3 128	11,88	24 378	11,83
	Bourgogne Franche Comté	1 315	4,99	10 149	4,92
	Bretagne	1 527	5,8	12 818	6,22
	Centre-Val de Loire	1 044	3,96	8 360	4,06
	Corse	126	0,48	921	0,45
	DOM	416	1,58	1 871	0,91
	Grand Est	2 290	8,7	17 955	8,71
	Hauts de France	2 620	9,95	20 823	10,1
	Ile de France	3 817	14,5	29 705	14,41
	Normandie	1 475	5,6	12 066	5,85
	Nouvelle Aquitaine	2 538	9,64	20 290	9,84
	Occitanie	2 333	8,86	17 956	8,71
	Pays de Loire	1 373	5,21	11 280	5,47
	Provence Alpes Cote	2 330	8,85	17 553	8,52
Indice de défavorisation sociale	1 (Moins défavorisé)	4 388	16,66	37 595	18,24
	2	4 498	17,08	35 039	17
	3	5 160	19,6	37 551	18,22
	4	5 312	20,17	39 586	19,2
	5 (Plus défavorisé)	5 979	22,71	50 178	24,34
	Inconnu	995	3,78	6 176	3
Habitudes de vie					
Tabagisme		2 110	8,01	11 288	5,48
Alcoolisme		615	2,34	3 876	1,88
Addiction aux opiacés		76	0,29	181	0,09
Vaccination COVID-19 avant la date index					
3 injections		20 870	79,26	144 297	70
4 injections		5 462	20,74	61 828	30
Antécédent de COVID-19					
Test positif (non considération des 2 mois avant la date index)		1 352	5,13	32 087	15,57
Hospitalisation pour COVID (non considération des 3 mois avant la date index)		369	1,4	3 816	1,85
Immunomodulateurs					
Prise d'immunosuppresseur		1 247	4,74	9 651	4,68
Prise de corticoïdes oraux		1 785	6,78	11 764	5,71
Comorbidités					
Cardiométaboliques					
Diabète non insulinotraité		4 374	16,61	39 194	19,01
Diabète insulinotraité		2 144	8,14	15 716	7,62
Obésité morbide		229	0,87	2 192	1,06
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants		10 280	39,04	79 501	38,57
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose		146	0,55	1 098	0,53
Hypertension		18 391	69,84	147 827	71,72
Maladies coronariennes		4 620	17,55	36 188	17,56

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1 783	6,77	12 292	5,96
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	7 014	26,64	55 193	26,78
Insuffisance cardiaque	3 072	11,67	22 068	10,71
Valvulopathies	2 068	7,85	15 163	7,36
AVC	2 564	9,74	16 080	7,8
Autres pathologies cardiovasculaires	676	2,57	4 532	2,2
Respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	5 462	20,74	41 788	20,27
Mucoviscidose	23	0,09	58	0,03
Embolie pulmonaire	439	1,67	3 082	1,5
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	229	0,87	2 201	1,07
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	452	1,72	4 197	2,04
Cancer colorectal (actif)	245	0,93	2 257	1,09
Cancer colorectal (sous surveillance)	442	1,68	4 195	2,04
Cancer du poumon (actif)	283	1,07	1 987	0,96
Cancer du poumon (sous surveillance)	165	0,63	1 375	0,67
Cancer de la prostate (actif)	445	1,69	3 250	1,58
Cancer de la prostate (sous surveillance)	703	2,67	5 852	2,84
Autres cancers (actif)	2 114	8,03	18 728	9,09
Autres cancers (sous surveillance)	1 721	6,54	13 612	6,6
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	198	0,75	1 552	0,75
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	553	2,1	4 912	2,38
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	205	0,78	2 048	0,99
Autres maladies inflammatoires	511	1,94	3 027	1,47
Psoriasis	422	1,6	3 364	1,63
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	6 580	24,99	45 295	21,97
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	1 637	6,22	11 503	5,58
Prise d'anxiolytiques	6 036	22,92	40 112	19,46
Prise d'hypnotiques	2 746	10,43	18 745	9,09
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	25	0,09	199	0,1
Trisomie 21	30	0,11	179	0,09
Epilepsie	535	2,03	3 036	1,47
Sclérose en plaques	234	0,89	1 037	0,5
Paraplégie	241	0,92	992	0,48
Myopathie or myasthenie	109	0,41	631	0,31
Maladie de Parkinson	1 162	4,41	5 752	2,79
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	2 590	9,84	18 406	8,93
Déficience mentale	129	0,49	1 090	0,53
Autres maladies psychiatriques	580	2,2	3 163	1,53
Autres maladies neurologiques	298	1,13	1 165	0,57
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	59	0,22	539	0,26
Infection au VIH	64	0,24	449	0,22
Maladies du foie	682	2,59	5 010	2,43
Dialyse chronique	363	1,38	2 176	1,06
Transplantation rénale	414	1,57	1 825	0,89
Transplantation cardiaque	24	0,09	52	0,03
Transplantation hépatique	26	0,1	141	0,07
Transplantation du poumon	40	0,15	72	0,03
Autre ALD	2 974	11,29	19 184	9,31

Tableau S3 : Estimation de l'efficacité de l'immunité hybride (i.e. efficacité conjointe de la deuxième dose de rappel (4^e dose) et d'une infection post-3e dose) sur la réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période omicron.

	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
Pas d'infection post-3e dose ni de 4e dose	20 063	76%	123 680	60%	1	1
Infection post-3e dose sans 4e dose	807	3%	20 617	10%	77% (75% ; 78%)	77% (76% ; 79%)
4e dose sans infection post-3e dose	5 319	20%	57 654	28%	44% (42% ; 46%)	44% (42% ; 46%)
4e dose et infection post-3e dose	143	1%	4 174	2%	81% (77% ; 84%)	82% (78% ; 84%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers (survenus avant la date index), et sur les antécédents d'infection à SARS-COV-2 antérieurs à la 3^e dose.

Tableau S4 : Caractéristiques des cas d'hospitalisation et de leurs témoins bénéficiant d'une primo-vaccination complète (2 doses) ou d'un premier rappel vaccinal (3 doses).

		Cas	% cas	Témoins	% témoins
Caractéristiques socio-démographiques					
Age (années) - moyenne (écart-type)		74.71 (17.2)		73 (17.5)	
Age	12-34	1 152	4,61	8 623	5,19
	35-44	688	2,75	5 100	3,07
	45-54	1 307	5,23	10 248	6,17
	55-64	2 204	8,81	17 028	10,25
	65-69	1 631	6,52	11 808	7,11
	70-74	2 722	10,89	19 693	11,86
	75-79	3 213	12,85	22 425	13,5
	80-84	3 538	14,15	21 639	13,03
	85-89	4 372	17,48	26 295	15,83
	90+	4 178	16,71	23 256	14
Sexe	Femmes	12 083	48,32	80 539	48,48
	Hommes	12 922	51,68	85 576	51,52
Région	Auvergne-Rhône Alpes	2 982	11,93	19 653	11,83
	Bourgogne Franche Comté	1 231	4,92	8 251	4,97
	Bretagne	1 332	5,33	9 053	5,45
	Centre-Val de Loire	934	3,74	6 109	3,68
	Corse	122	0,49	891	0,54
	DOM	565	2,26	3 004	1,81
	Grand Est	2 132	8,53	14 185	8,54
	Hauts de France	2 522	10,09	17 346	10,44
	Ile de France	3 527	14,11	22 809	13,73
	Normandie	1 418	5,67	9 872	5,94
	Nouvelle Aquitaine	2 424	9,69	16 218	9,76
	Occitanie	2 221	8,88	14 869	8,95
	Pays de Loire	1 199	4,8	7 975	4,8
	Provence Alpes Cote	2 396	9,58	15 880	9,56
Indice de défavorisation sociale	1 (Moins défavorisé)	3 786	15,14	27 003	16,26
	2	4 166	16,66	27 525	16,57
	3	4 940	19,76	30 296	18,24
	4	5 123	20,49	32 059	19,3
	5 (Plus défavorisé)	5 927	23,7	43 056	25,92
	Inconnu	1 063	4,25	6 176	3,72
Habitudes de vie					
Tabagisme		2 135	8,54	10 320	6,21
Alcoolisme		662	2,65	3 686	2,22
Addiction aux opiacés		109	0,44	261	0,16
Vaccination COVID-19 avant la date index					
2 injections		4 166	16,66	26 439	15,92
3 injections		20 839	83,34	139 676	84,08
Antécédent de COVID-19					
Test positif (non considération des 2 mois avant la date index)		1 855	7,42	35 481	21,36
Hospitalisation pour COVID (non considération des 3 mois avant la date index)		622	2,49	4 553	2,74
Immunomodulateurs					
Prise d'immunosuppresseur		891	3,56	6 815	4,1
Prise de corticoïdes oraux		1 428	5,71	7 916	4,77
Comorbidités					
Cardiométaboliques					
Diabète non insulinotraité		4 085	16,34	30 117	18,13
Diabète insulinotraité		2 022	8,09	12 085	7,28
Obésité morbide		226	0,9	2 224	1,34
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants		9 030	36,11	56 074	33,76
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose		133	0,53	777	0,47
Hypertension		16 700	66,79	106 485	64,1
Maladies coronariennes		4 116	16,46	24 909	15

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1 625	6,5	8 453	5,09
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	6 231	24,92	36 988	22,27
Insuffisance cardiaque	2 816	11,26	15 483	9,32
Valvulopathies	1 784	7,13	10 193	6,14
AVC	2 340	9,36	11 227	6,76
Autres pathologies cardiovasculaires	596	2,38	3 061	1,84
Respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	5 128	20,51	32 493	19,56
Mucoviscidose	24	0,1	48	0,03
Embolie pulmonaire	398	1,59	2 209	1,33
Cancer				
Cancer du sein chez la femme (actif)	229	0,92	1 768	1,06
Cancer du sein chez la femme (sous surveillance)	420	1,68	3 080	1,85
Cancer colorectal (actif)	233	0,93	1 734	1,04
Cancer colorectal (sous surveillance)	372	1,49	2 782	1,67
Cancer du poumon (actif)	269	1,08	1 425	0,86
Cancer du poumon (sous surveillance)	143	0,57	944	0,57
Cancer de la prostate (actif)	392	1,57	2 069	1,25
Cancer de la prostate (sous surveillance)	569	2,28	3 593	2,16
Autres cancers (actif)	1 696	6,78	12 727	7,66
Autres cancers (sous surveillance)	1 475	5,9	9 030	5,44
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	187	0,75	1 323	0,8
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	474	1,9	3 640	2,19
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	180	0,72	1 728	1,04
Autres maladies inflammatoires	420	1,68	2 067	1,24
Psoriasis	381	1,52	2 660	1,6
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Troubles névrotiques et de l'humeur, recours aux antidépresseurs	5 999	23,99	34 073	20,51
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	1 631	6,52	9 320	5,61
Prise d'anxiolytiques	5 715	22,86	29 994	18,06
Prise d'hypnotiques	2 470	9,88	13 412	8,07
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	35	0,14	296	0,18
Trisomie 21	31	0,12	199	0,12
Epilepsie	547	2,19	2 457	1,48
Sclérose en plaques	221	0,88	959	0,58
Paraplégie	251	1	847	0,51
Myopathie or myasthenie	104	0,42	474	0,29
Maladie de Parkinson	1 018	4,07	3 828	2,3
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	2 314	9,25	11 550	6,95
Déficience mentale	154	0,62	1 061	0,64
Autres maladies psychiatriques	559	2,24	2 450	1,47
Autres maladies neurologiques	287	1,15	865	0,52
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	58	0,23	393	0,24
Infection au VIH	72	0,29	392	0,24
Maladies du foie	664	2,66	3 964	2,39
Dialyse chronique	195	0,78	1 020	0,61
Transplantation rénale	256	1,02	864	0,52
Transplantation cardiaque	8	0,03	21	0,01
Transplantation hépatique	13	0,05	80	0,05
Transplantation du poumon	25	0,1	25	0,02
Autre ALD	2 655	10,62	13 951	8,4

Tableau S5 : Réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période Omicron associée à la première dose de rappel (3^e dose) comparativement à la primo-vaccination complète (2 doses), globalement et selon le délai depuis la 3^e dose.

	Cas	%	Témoins	%	Modèle brut	Modèle ajusté*
2e dose	4 166	17%	26 439	16%	1	1
3e dose	20 839	83%	139 676	84%	7% (4% ; 11%)	25% (22% ; 28%)
2e dose	4 166	17%	26 439	16%	1	1
3e dose depuis 14 jours à < 2 mois	125	0%	2 048	1%	64% (57% ; 70%)	64% (57% ; 71%)
3e dose depuis 2 à < 4 mois	394	2%	3 732	2%	37% (29% ; 43%)	41% (34% ; 47%)
3e dose depuis ≥ 4 mois	20320	81%	133896	81%	5% (2% ; 9%)	24% (21% ; 27%)

* ajustement sur l'indice de défavorisation, la dépendance au tabac, la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux, les antécédents de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de maladies respiratoires chroniques, d'autres cancers (survenus avant la date index), et les antécédents d'infection à SARS-COV-2 antérieurs à la primo-vaccination complète.



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé
GIS ANSM - CNAM

Les déclarations d'intérêt des auteurs sont consultables en ligne sur le site DPI Santé du Ministère de la Santé et de la Prévention (dpi.sante.gouv.fr).

Ce rapport s'inscrit dans un strict respect d'indépendance, d'impartialité et d'intégrité scientifique.

Toute utilisation du matériel présenté doit être soumise à l'approbation préalable du GIS EPI-PHARE.

EPI-PHARE

Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-Cnam en épidémiologie des produits de santé
143/147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex, France

www.epi-phare.fr