

Vaccination par ARNm contre la COVID-19 et mortalité toute cause à 4 ans chez 28 millions d'individus âgés de 18 à 59 ans

4 décembre 2025

Rapport final

Laura Semenzato, Stéphane Le Vu, Jérémie Botton, Marion Bertrand, Marie-Joelle Jabagi, Jérôme Drouin, François Cuenot, Valérie Olié, Rosemary Dray-Spira, Alain Weill, Mahmoud Zureik

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

Contact : **Pr Mahmoud Zureik**, directeur d'EPI-PHARE – mahmoud.zureik@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, salariés de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ou de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris 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>

À la date de réalisation de l'étude et dans les cinq années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt/n'était en situation de conflit d'intérêt avec le sujet de l'étude.

Citation du rapport

Laura Semenzato, Stéphane Le Vu, Jérémie Botton, Marion Bertrand, Marie-Joelle Jabagi, Jérôme Drouin, François Cuenot, Valérie Olié, Rosemary Dray-Spira, Alain Weill, Mahmoud Zureik. Vaccination par ARNm contre la COVID-19 et mortalité toute cause à 4 ans chez des individus âgés de 18 à 59 ans. GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, 04/12/2025, 47 pages.

Table des matières

Résumé.....	5
Abréviations utilisées dans le rapport.....	7
1. Contexte	8
2. Objectifs	9
3. Population et méthode	9
3.1. Source des données	9
3.2. Population et durée d'étude	9
3.3. Variables utilisées	10
3.4. Analyses statistiques	11
4. Aspects éthiques et réglementaires.....	12
5. Résultats	13
5.1. Mortalité toute cause à 4 ans.....	13
5.2. Mortalité dans les 6 mois suivant la vaccination	15
6. Discussion.....	15
7. Conclusion	18
Références.....	19
Figure 1: Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés – analyses principale et stratifiées.....	23
Tableau 1: Caractéristiques à l'inclusion des individus inclus dans l'étude de la mortalité à 4 ans.	24
Tableau 2: Comparaison des principales causes de décès survenus jusqu'au 31 décembre 2023 en fonction du statut vaccinal à partir de modèles de Cox pondérés, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans*	26
Tableau 3: Incidences relatives de la mortalité à court terme, toute cause, par cancer, par maladies de l'appareil circulatoire, par cause externe et par COVID-19, dans les 6 mois suivant la vaccination contre la COVID-19, à partir de modèles SCCS.....	28
Annexes	29
eMéthode: Etude de la mortalité à court terme, i.e. dans les 6 mois suivant la vaccination.....	29
Figure S1 : Valeur absolue des différences de moyennes standardisées avant et après pondération.	31
Figure S2 : Diagramme de flux de l'étude de la mortalité à 4 ans.	32
Figure S3 : Distribution hebdomadaire des dates index en fonction du statut vaccinal dans le cadre de l'étude de la mortalité à long terme.	33

Figure S4 : Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés, avec et sans ajustement additionnel par les contrôles négatifs – analyses principale et stratifiées.	34
Figure S5 : Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés, en divisant le suivi en sous-périodes de 3 mois.....	35
Figure S6 : Proportion de décès attribuables à la COVID-19 parmi l'ensemble des décès toute cause selon le statut vaccinal, par sous-périodes de 3 mois, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans.	36
Tableau S1 : Causes principales de décès, classées par chapitre de la classification CIM-10.	37
Tableau S2 : Facteurs de risque de décès toute cause à 4 ans, estimés à partir d'un modèle de Cox multivarié*.	38
Tableau S3 : Caractéristiques à l'inclusion des individus vaccinés, par type de 1 ^{ère} injection reçue, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans.	40
Tableau S4 : Caractéristiques à l'inclusion des individus vaccinés inclus dans l'étude de la mortalité à 4 ans, en divisant la période de suivi en deux sous-périodes, i.e. avant versus après l'annonce de la mise en place du pass sanitaire, le 12 juillet 2021.	42
Tableau S5 : Répartition des décès en fonction du statut vaccinal dans le cadre de l'étude de la mortalité à court terme*.	46
Tableau S6 : Incidences relatives de la mortalité à court terme, toute cause, par cancer, par maladie de l'appareil circulatoire, par cause externe et par COVID-19, dans les deux sous-périodes de 3 mois suivant la vaccination contre la COVID-19, à partir de modèles de série de cas autocontrôlés (SCCS)*.	47

Résumé

Contexte

Bien que plusieurs études aient évalué l'impact de la vaccination contre la COVID-19 sur la mortalité à court terme (jusqu'à 3 mois), mettant en évidence un moindre de risque de décès chez les individus vaccinés, aucune n'a, à ce jour, comparé la mortalité à long terme selon le statut vaccinal, en particulier chez les jeunes adultes, qui présentent un moindre risque de développer une forme sévère d'infection par le SARS-CoV-2.

Objectif

Cette étude a pour objectif d'évaluer la mortalité toute cause à 4 ans chez des individus âgés de 18 à 59 ans ayant reçu au moins une première dose d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19, comparativement à des individus non vaccinés.

Méthode

Cette étude de cohorte, construite à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), incluait l'ensemble des individus âgés de 18 à 59 ans résidant en France, vivants au 1^{er} novembre 2021. L'exposition était définie par l'administration d'une première dose d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 entre le 1^{er} mai et le 31 octobre 2021, période de primo-vaccination. Une date index aléatoire a été attribuée à tous les individus non vaccinés au 1^{er} novembre 2021, suivant la distribution des dates de 1^{re} injection des individus vaccinés. Le risque de décès toute cause à 4 ans a été étudié à partir de modèles de Cox pondérés par l'inverse du score de propension, incluant les caractéristiques sociodémographiques individuelles et les antécédents de 41 comorbidités. Les individus étaient censurés au décès, à la vaccination contre la COVID-19 d'un individu non vacciné le cas échéant ou à la fin de l'étude, au 31 mars 2025. Des analyses complémentaires ont été effectuées, incluant une comparaison, selon le statut vaccinal, des principales causes de décès survenus jusqu'au 31 décembre 2023 (dernières données disponibles). Le suivi a débuté 6 mois après la date index dans les deux groupes afin d'éviter un biais de temps immortel. La mortalité à court terme, i.e. dans les 6 mois suivant la vaccination, a été estimée dans une sous-étude et analyse dédiées, à partir de modèles de série de cas autocontrôlés (SCCS).

Résultats

Un total de 22,7 millions d'individus vaccinés et 5,9 millions d'individus non vaccinés ont été suivis sur une période médiane de 45 mois (intervalle interquartile 2 mois). Les individus vaccinés étaient plus âgés que les non vaccinés (âge moyen [écart-type] 38,0 [11,8] vs 37,1 [11,4] ans), plus fréquemment

des femmes (51,3% vs 48,5%) et présentaient davantage d'antécédents de maladies cardiométaboliques (9,3% vs 7,8%). Au cours du suivi, respectivement 98 429 (0,4%) et 32 662 (0,6%) décès sont survenus dans chacun des groupes. Comparativement aux non vaccinés, les individus vaccinés présentaient un risque de décès pour COVID-19 sévère hospitalisé réduit de 74% (hazard ratio pondéré [wHR] 0,26 [Intervalle de confiance à 95%, IC95% 0,22-0,30]) et un risque de décès toute cause réduit de 25% (wHR 0,75 [IC95% 0,75-0,76]). Une association similaire était retrouvée après exclusion des décès pour COVID-19 sévère. Un moindre risque de décès était retrouvé, quelle que soit la cause de décès considérée, chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés. Le risque de mortalité était également réduit à plus court terme, de 29% (incidence relative dans les 6 mois après vaccination : 0,71 [IC95% 0,69-0,73]).

Conclusion

Dans cette étude de cohorte nationale de 28 millions d'individus âgés de 18 à 59 ans, les personnes vaccinées présentaient un moindre risque de décès toute cause à 4 ans par rapport à celles non vaccinées. Ces résultats excluent donc un risque accru de mortalité toute cause à 4 ans chez les individus vaccinés contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm, ce qui renforce le profil de sécurité des vaccins à ARNm largement utilisés dans le monde.

Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
Cnam	Caisse nationale de l'assurance maladie
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
DOM	Départements d'outre-mer
ET	Écart-type
FDep	Indice de défavorisation sociale
GIS	Groupeement d'Intérêt Scientifique
IC 95	Intervalle de confiance à 95%
NCO	<i>Negative control outcome</i> , événement contrôle négatif
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SCCS	Modèle de série de cas autocontrôlés
SI-DEP	Système d'Information de DEPistage
SNDS	Système National des Données de Santé
VAC-SI	Système d'Information Vaccin COVID

1. Contexte

La pandémie de COVID-19 a eu un impact dévastateur sur la santé publique à l'échelle mondiale, inversant la tendance d'augmentation de l'espérance de vie observée depuis une décennie(1). En janvier 2025, on dénombrait plus de 7 millions de décès liés au COVID-19 dans le monde, dont près de 170 000 en France depuis le début de la pandémie.

La vaccination a joué un rôle majeur dans la réduction de l'impact de cette pandémie(2,3). Plusieurs études écolologiques ont rapporté une corrélation entre une couverture vaccinale élevée et un taux de mortalité toute cause plus faible à l'échelle d'un pays(4–7). Si l'effet protecteur de la vaccination sur la mortalité par COVID-19 est reconnu(8), des questionnements persistent concernant la sécurité à long terme des vaccins.

Des effets indésirables graves ont été rapportés dans les jours suivant la vaccination. Les principaux événements rapportés avec les vaccins à ARN messenger étaient des cas de myocardite, d'anaphylaxie et de myélite transverse(9,10). Ces événements restaient rares par rapport au nombre de personnes vaccinées et majoritairement non létaux. Par ailleurs, aucune association entre le risque d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire ou d'accident vasculaire cérébral n'a été retrouvée avec ces vaccins(11,12).

Plusieurs études épidémiologiques se sont par ailleurs intéressées au risque à court terme de mortalité, jusqu'à trois mois suivant la vaccination contre la COVID-19(13–21). Ces études, principalement basées sur des modèles de série de cas autocontrôlés (SCCS), montraient une réduction significative de la mortalité non liée à la COVID-19 chez les individus vaccinés, ce qui pourrait refléter un effet protecteur de la vaccination contre le COVID long(22) et/ou une sous-déclaration des décès associés à une infection par le SARS-CoV-2 non diagnostiquée, mais aussi la présence de facteurs de confusion non mesurés ou un biais du vacciné sain(23). Ces éléments, qui attestent de la complexité de la comparaison entre individus vaccinés et non vaccinés, impliquent la mise en œuvre de précautions méthodologiques particulières.

À notre connaissance, la mortalité à long terme en fonction du statut vaccinal n'a pas été étudiée, notamment chez les sujets jeunes, qui sont à moindre risque de forme sévère de COVID-19. Notre objectif était d'évaluer le risque de mortalité toute cause à 4 ans chez des individus âgés de 18 à 59 ans vaccinés contre la COVID-19 par au moins une dose de vaccin à ARNm comparativement à des individus non vaccinés.

2. Objectifs

Notre objectif était d'évaluer le risque de mortalité toute cause à 4 ans chez des individus âgés de 18 à 59 ans vaccinés contre la COVID-19 par au moins une dose de vaccin à ARNm comparativement à des individus non vaccinés.

3. Population et méthode

3.1. Source des données

Cette étude intègre des données individuelles provenant de quatre sources principales de données: le Système National des Données de Santé (SNDS), qui couvre l'ensemble de la population française (67 millions de résidents), le Système d'Information Vaccin COVID (VAC-SI), le Système d'Information de DEPistage (SI-DEP) et les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La date de décès était définie à partir des données du registre de l'état civil, et était disponible à la date de réalisation de l'étude jusqu'au 31 mars 2025. Chaque personne est identifiée de manière anonyme par un numéro unique. Depuis 2006, le SNDS enregistre toutes les données de remboursement des soins ambulatoires, tels que les médicaments, l'imagerie et les examens de laboratoire, ainsi que les dépenses de santé entièrement remboursées pour les patients atteints d'une maladie de longue durée, comme le cancer et le diabète, tandis que le PMSI recense tous les soins hospitaliers, dont les diagnostics et les actes médicaux effectués. Le SNDS a été largement utilisé pour mener des études pharmaco-épidémiologiques, notamment durant la pandémie de COVID-19 et en périodes de vaccination massive(12,24).

Les causes de décès, issues du registre du CépiDc, étaient disponibles jusqu'au 31 décembre 2023 et étaient appariées par un chainage indirect aux données du SNDS, à partir de la date de décès, du mois et de l'année de naissance, du sexe, et du lieu de résidence. Leur codification repose sur la classification internationale des maladies, 10^e révision (*CIM-10*). L'analyse par cause de décès a été réalisée par chapitre de cette classification(25).

3.2. Population et durée d'étude

Notre cohorte est constituée de tous les individus âgés de 18 à 59 ans, vivants en France au 1^{er} novembre 2021 et ayant bénéficié d'au moins un remboursement de soin de santé en 2020 (par exemple, une consultation médicale, un acte dentaire, un remboursement de médicament, des examens de laboratoire ou une hospitalisation). Ce dernier critère de sélection visait à inclure des individus présentant un recours comparable au système de soins, indépendamment de leur statut

vaccinal. L'exposition était définie par l'administration d'au moins une dose d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 entre le 1^{er} mai et le 31 octobre 2021 (période d'inclusion), période de primo-vaccination massive chez l'adulte, majoritairement par des vaccins à ARNm. Les vaccinations multiples chez les personnes exposées n'ont pas été prises en compte. Le groupe des non vaccinés comprenait l'ensemble des individus n'ayant pas reçu de vaccination contre la COVID-19 au 1^{er} novembre 2021. Les individus ayant été vaccinés avant le 1^{er} mai 2021 (12,0%) ou ayant reçu durant la période d'inclusion une 1^{ère} injection d'un vaccin contre la COVID-19 ne reposant pas sur la technologie à ARNm (1,4%) ont été exclus. Pour les individus vaccinés, la date index correspondait à la date de première injection vaccinale. Pour les individus non vaccinés, une date index a été attribuée aléatoirement de façon à reproduire la distribution des dates de première vaccination observée chez les individus vaccinés. Le suivi (temps 0) débutait pour l'ensemble des individus 6 mois après la date index. Ce choix méthodologique visait à éviter un biais de temps immortel, les individus non vaccinés étant par définition vivants au 1^{er} novembre 2021, et à assurer une durée de suivi comparable selon l'exposition, la période d'inclusion des individus vaccinés étant de 6 mois. Par convention, la durée de suivi rapportée dans les résultats incluait la période de grâce de 6 mois séparant la date index du temps 0. Les individus étaient censurés à la date du décès, à la date de vaccination pour le groupe des non vaccinés si le cas se présentait, ou à la fin de l'étude, au 31 mars 2025.

La mortalité dans les 6 mois suivant la vaccination a été étudiée dans une étude indépendante dédiée, en utilisant la méthode de série de cas autocontrôlée, qui est la plus couramment employée pour l'évaluation de la sécurité vaccinale à court terme(26–29). La méthodologie détaillée est présentée en annexe (eMéthode).

3.3. Variables utilisées

Les variables sociodémographiques étudiées incluaient l'âge, le sexe et la région de résidence. L'âge était divisé en sous-groupes : 18-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, et 50-59 ans. L'indice de défavorisation sociale(30) et la complémentaire santé solidaire (CSS) permettaient d'approcher le statut socio-économique de notre population d'étude.

Les comorbidités ont été définies à partir des algorithmes de la Cartographie des Pathologies et des Dépenses de l'Assurance Maladie(31), basés sur les motifs diagnostic d'hospitalisation, de mise sous affection de longue durée (ALD), et/ou sur le remboursement de médicaments spécifiques de certaines pathologies. Ces algorithmes sont établis par année calendaire et se basent majoritairement sur une période de 5 ans, incluant l'année en cours et les quatre années précédentes. Nous avons ainsi identifié 41 comorbidités en 2020 (cardiométaboliques, respiratoires, cancer, maladies inflammatoires,

neurodégénératives, troubles psychiatriques et du comportement, ...), ainsi que les antécédents d'obésité, de sevrage au tabac et de troubles liés à la consommation d'alcool.

Nous avons également identifié les antécédents de forme sévère d'infection au SARS-CoV-2 à partir des hospitalisations pour COVID-19

3.4. Analyses statistiques

Nous avons décrit les caractéristiques des individus vaccinés et non vaccinés contre la COVID-19.

Des modèles de Cox ont été utilisés afin d'estimer l'incidence de la mortalité toute cause à 4 ans chez des individus vaccinés contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm comparativement à des individus non vaccinés. Ces modèles ont été pondérés par un score de propension, afin de standardiser l'incidence par rapport aux individus non vaccinés, définis comme le groupe cible. Le score de propension incluait le mois de la date index, les caractéristiques sociodémographiques, et les comorbidités présentées dans le tableau 1. La probabilité individuelle d'être vacciné a été estimée à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariable (32) et utilisée pour calculer les pondérations. Cette pondération était calculée comme le rapport entre la probabilité d'être non vacciné et celle d'être vacciné pour les individus du groupe vacciné et était fixée à 1 pour les patients du groupe non vacciné (33). Nous nous sommes assurés de l'équilibre des covariables entre les groupes après pondération en vérifiant que la valeur absolue des différences de moyennes standardisées pour chaque variable incluse dans le score de propension était inférieure à 0,1 (Figure S1). Les Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés à partir des 2,5^e et 97,5^e percentiles des estimations obtenues après 100 ré-échantillonnages bootstrap(34), réalisés par tirage aléatoire avec remise, afin de maintenir la taille de la population initiale.

Nous avons effectué des analyses stratifiées sur l'âge, le sexe, la région, l'indice de défavorisation sociale, la CSS, les antécédents de forme sévère de COVID-19, les antécédents de maladie chronique, le type de 1^{ère} injection à ARNm reçue, par période d'inclusion (avant *versus* après l'implémentation du pass sanitaire au 12 juillet 2021), et par période de suivi (par sous-périodes de 3 mois). En analyse de sensibilité, nous avons exclu les individus du groupe non vacciné qui ont été vaccinés au cours du suivi.

De plus, nous avons cherché à évaluer si nos résultats pouvaient être affectés par des facteurs de confusion non mesurés, tels que des comportements à risque dont la fréquence pourrait varier selon le statut vaccinal. Nous avons d'une part testé si l'occurrence d'événements contrôles négatifs (NCOs) différait entre les individus des groupes vaccinés et non vaccinés. Les NCOs sélectionnés étaient l'hospitalisation pour blessure traumatique (codes CIM-10 commençant par 'S') et l'hospitalisation pour blessure involontaire (codes CIM-10 'X0-X59', 'Y86-Y86' et ceux commençant par 'V' ou 'W'). Ces

variables contrôle, utilisées dans d'autres études pharmaco-épidémiologiques⁽³⁵⁾, ont été sélectionnées car elles sont peu susceptibles d'être directement liées au statut vaccinal et survenaient fréquemment. Nous avons fourni de manière complémentaire les HR pondérés et calibrés par ces contrôles négatifs avec leur intervalle de confiance. D'autre part, nous avons calculé la E-value, quantifiant la force d'association minimale nécessaire pour qu'un facteur de confusion non mesuré puisse expliquer la relation observée. Nous avons également comparé les principales causes de décès entre les individus vaccinés et non vaccinés, par chapitre de la classification CIM-10 (Tableau S1).

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide, version 8.3 (SAS Institute, Inc). Les figures et le calcul des intervalles de confiance par bootstrap ont été générés avec R, version 4.1.2.

4. Aspects éthiques et réglementaires

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au 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", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées.

Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2023-01-446.

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 la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds/>

5. Résultats

5.1. Mortalité toute cause à 4 ans

Nous avons réalisé une étude de cohorte comprenant 22 767 546 individus vaccinés par une 1^{re} dose de vaccin à ARNm contre la COVID-19 entre le 1^{er} mai et le 31 octobre 2021 et 5 932 443 individus non vaccinés au 1^{er} novembre 2021 (Figure S2). Comparativement au groupe des non vaccinés, les individus vaccinés étaient plus âgés (âge moyen [écart-type] 38,0 [11,8] vs 37,1 [11,4] ans), plus fréquemment des femmes (51,3% vs 48,5%), moins défavorisés (9,2% vs 20,9% étaient affiliés à la CSS et 19,1% vs 27,0% vivaient dans une commune appartenant au quintile le plus défavorisé), et présentaient davantage de maladies cardiométaboliques (9,3% vs 7,8%). La majorité des patients vaccinés (91,9%) présentaient une primo-vaccination complète (≥ 2 doses), dont 3 441 857 (15,1%) une dose de rappel au début du suivi (Tableau 1). La distribution des individus vaccinés et non vaccinés par date index est présentée en Figure S3. Parmi les individus du groupe non vacciné, 641 910 (10,8%) ont été vaccinés au cours du suivi. Les principaux facteurs de risque de décès toute cause chez des individus âgés de 18 à 59 ans étaient retrouvés, indépendamment du statut vaccinal, dont notamment l'âge, le sexe, la défavorisation sociale, la consommation addictive d'alcool et de tabac, les antécédents de cancer, la trisomie 21 et la dialyse chronique (Tableau S2).

Au cours d'une durée de suivi médiane de 45 mois, 98 429 (0,4%) et 32 662 (0,6%) décès sont survenus dans les groupes vaccinés et non vaccinés, respectivement, dont 280 (0,001%) et 308 (0,005%) au cours d'une hospitalisation pour COVID-19. De plus, 17 687 (0,08%) et 13 359 (0,23%) individus ont été hospitalisés pour COVID-19, respectivement. La durée de suivi était comparable entre les individus vaccinés et les individus non vaccinés (médiane [quartiles] de 45,3 mois [44,1 – 46,1] et 44,9 [43,7 – 46,0], respectivement). L'association brute entre la mortalité toute cause et la vaccination contre la COVID-19 était de 0,70 [IC95% 0,70-0,71]. Après standardisation des caractéristiques des individus

vaccinés sur celles des non vaccinés, une réduction de 25% de la mortalité était observée chez les individus vaccinés comparativement aux non vaccinés (hazard ratio pondéré [wHR] 0,75 [IC95% 0,75-0,76]). Une diminution de 74% de la mortalité hospitalière due au COVID-19 était estimée (wHR 0,76 [IC95% 0,75-0,77]) et une estimation similaire au résultat principal était retrouvée après exclusion des décès hospitaliers pour COVID-19. Des résultats similaires étaient obtenus par stratification sur l'âge, le sexe, la région, la CSS, l'indice de défavorisation social, les antécédents de forme sévère de COVID-19, les antécédents de maladie chronique, et après exclusion des individus du groupe non vacciné, recevant une vaccination au cours du suivi (Figure 1).

La description des patients vaccinés selon le type de vaccin administré en 1^{re} injection est présentée en Tableau S3. Comparativement aux non vaccinés, et après stratification sur le type de vaccin reçu en 1^{re} injection, on observait une réduction de 27% de la mortalité toute cause chez les individus ayant reçu une 1^{re} dose du vaccin BNT162b2 (wHR 0,73 [IC95% 0,72-0,74]) et de 12% chez ceux vaccinés ayant reçu une 1^{re} dose du vaccin mRNA-1273 (wHR 0,88 [IC95% 0,87-0,90]) (Figure 1).

Une description des caractéristiques des individus, selon qu'ils aient été inclus avant ou après la mise en place du pass sanitaire, le 12 juillet 2021, a été réalisée (Tableau S4). On observait, après stratification sur ces deux sous-périodes, une réduction plus importante de la mortalité toute cause associée à l'exposition chez ceux inclus avant le 12 juillet 2021 (wHR 0,69 [IC95% 0,67-0,69] et wHR 0,93 [IC95% 0,91-0,95], respectivement) (Figure S4). La segmentation de la période de suivi en sous-périodes de 3 mois montrait une diminution de la force de l'association au cours du temps, initialement de 0,61 [IC95% 0,58-0,64] entre 6 et 9 mois et approchant asymptotiquement 0,80 à partir d'environ 15 mois, atteignant 0,79 [IC95 % 0,75-0,82] entre 39 et 42 mois de suivi (Figure S5). La E-value était de 1,99, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 1,97. Ce résultat indique que seul un facteur de confusion non mesuré ayant une association de 2 avec la mortalité et de 0,5 avec la vaccination (ou inversement) pourrait annuler l'association observée dans cette étude. L'ajustement de l'estimation de la mortalité toute cause par les contrôles négatifs réduisait la force de l'association à 0,80 [IC95% 0.79-0.81] lors de la calibration par lésion traumatique, et à 0,83 [IC95% 0.81-0.84] lors de la calibration par blessure involontaire (Figure S4).

Les principales causes de décès étaient le cancer (769 et 853 cas par million d'individus vaccinés et non vaccinés, respectivement), les causes de mortalité externes (493 et 597 cas par million, incluant notamment les accidents de transport, les chutes, les noyades, ainsi que les suicides ou les blessures auto-infligées) et les maladies de l'appareil circulatoire (282 et 367 cas par million) (Tableau 2). Les individus vaccinés étaient moins à risque de décès que les individus non vaccinés, quelle que soit la cause de décès considérée. La part de décès attribuables à la COVID-19 parmi l'ensemble des décès diminuait au cours du suivi, en particulier chez les individus non vaccinés. Entre 6 et 9 mois de suivi, la

proportion de décès liés à la COVID-19 était de 10,5% dans le groupe non vacciné et de 1,9% dans le groupe vacciné. Cette proportion était respectivement de 0,5% et 0,3% entre 24 et 27 mois de suivi (Figure S6).

5.2. Mortalité dans les 6 mois suivant la vaccination

Dans la sous-étude consacrée à la mortalité à court terme (méthodologie détaillée en annexe), nous avons inclus 60 997 décès survenus entre le 1^{er} mai 2021 et le 31 juillet 2022 chez des individus non vaccinés ou ayant reçu une 1^{re} dose de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (5 967 individus vaccinés par un vaccin utilisant une technologie différente de l'ARNm ont été exclus). Les trois principales causes de décès restaient le cancer (19 598 [32,1%]), les causes externes (10 412 [17,1%]), et les maladies de l'appareil circulatoire (6 146 [10,1%]) (Tableau S5). La mortalité toute cause était plus faible dans les 6 mois suivant la vaccination contre la COVID-19, quelle que soit la dose administrée, par rapport aux périodes « contrôle », avec une incidence relative de 0,71 [IC95% 0,69-0,73] (Tableau 3). Une forte association négative était observée entre la mortalité par COVID-19 et la vaccination (IR 0,39 [IC95% 0,32-0,47]). Les incidences relatives de mortalité toute cause et par principale cause de décès, calculées par sous-période à risque de 3 mois, donnaient des résultats similaires (Tableau S6).

6. Discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude nationale, populationnelle, comparant chez les 18-59 ans la mortalité toute cause à 4 ans entre des individus vaccinés contre la COVID-19 et des individus non vaccinés. Une réduction de 25% de la mortalité à 4 ans était estimée chez les individus vaccinés comparativement aux non vaccinés. Des résultats cohérents étaient retrouvés après stratification sur les caractéristiques démographiques et socio-économiques, sur les antécédents de forme sévère de COVID-19, sur le type de vaccin administré en 1^{re} injection, sur les antécédents de maladie chronique, par sous-périodes d'inclusion et de suivi, et lors de l'exclusion des individus non vaccinés, ayant été vaccinés au cours du suivi. Bien qu'un ajustement additionnel par des contrôles négatifs ait réduit la force de l'association estimée, une réduction d'environ 20% de la mortalité à 4 ans persistait dans le groupe des individus vaccinés. En accord avec la littérature, nous retrouvions également une réduction de la mortalité à court terme chez les individus vaccinés, avec une réduction de 29% de la mortalité dans les 6 mois suivant la vaccination.

L'évaluation de la mortalité toute cause selon le statut vaccinal présente plusieurs défis méthodologiques.

Tout d'abord, les individus qui se sont fait vacciner diffèrent probablement de manière systématique de ceux qui ne le sont pas, ce qui pourrait introduire un biais de confusion. Ce biais pourrait être dû à un « biais du vacciné sain »(23), où les individus en meilleure santé seraient plus enclins à se faire vacciner, ou à un biais lié à la fragilité, où ceux en très mauvaise santé n'y auraient pas recours(36). Ces différences ont en partie été prises en compte par les modèles de Cox pondérés en utilisant le score de propension, calculé à partir de nombreuses caractéristiques individuelles (i.e. facteurs démographiques, conditions de santé et statut socio-économique) influant à la fois sur la mortalité et la propension à se faire vacciner ; mais aussi par le recours aux contrôles négatifs, qui ont pour but de détecter et de corriger la confusion résiduelle(37), si tant est qu'ils soient soumis aux mêmes facteurs de confusion non mesurés et qu'ils ne soient pas associés de manière causale à l'exposition. Bien que les individus vaccinés étaient en moyenne plus âgés et présentaient davantage de comorbidités, des facteurs susceptibles de biaiser l'association brute entre la mortalité et l'exposition en faveur d'une mortalité plus élevée dans le groupe vacciné, cet effet attendu n'était pas observé. Les personnes vaccinées étaient également plus favorisées sur le plan socio-économique et bénéficiaient probablement d'une meilleure prise en charge médicale. Ces variables, estimées à partir d'indicateurs dont la précision au niveau individuel restait limitée, pourraient en partie expliquer l'association négative observée entre la vaccination et la mortalité, en contrebalançant les effets liés à l'âge et aux comorbidités.

Par ailleurs, la dynamique de la vaccination a posé un défi quant à la prise en compte du temps jusqu'à l'événement selon le groupe d'exposition tout en évitant un biais de temps immortel(38). Afin d'étudier la mortalité à long terme dans le groupe non vacciné et de limiter le nombre d'individus rapidement censurés en raison de leur vaccination au cours du suivi, nous avons inclus des individus qui n'étaient toujours pas vaccinés au 1^{er} novembre 2021 (et donc toujours vivants), trois mois après le pic de vaccination massive. Un début de suivi à cette date aurait conduit à une durée de suivi inégale selon le groupe d'exposition. Ainsi, nous avons défini une date index aléatoire pour chaque individu non vacciné, suivant la distribution des dates de 1^{re} injection du groupe des vaccinés. Les individus non vaccinés étant, par définition, vivants entre leur date index et le 1^{er} novembre 2021, intervalle de temps correspondant à une durée maximale de 6 mois, nous ne pouvions démarrer le suivi à la date index sans introduire un biais de temps immortel. En conséquence, nous avons débuté le suivi pour l'étude de la mortalité à long terme six mois après la date index. La mortalité dans les 6 mois suivant la vaccination a fait l'objet d'une sous-étude spécifique à partir de modèles SCCS. Si ces modèles sont particulièrement bien adaptés à l'étude de la sécurité des vaccins à court terme, ils le sont moins pour l'étude de la mortalité à long terme, notamment du fait de périodes contrôle limitées chez les individus vaccinés, et des différences d'âge chez un même individu au cours des périodes de risque ou des

périodes contrôle, l'âge étant un facteur de risque majeur de mortalité. Dans l'étude de la mortalité à court terme comme à long terme, nous avons introduit la période calendaire comme facteur d'ajustement afin de tenir compte de la circulation virale, de la saisonnalité de la mortalité et de la propension variable au cours de la période d'inclusion à se faire vacciner.

Nous n'avons pas fait de distinction selon le nombre de doses reçues dans le groupe vacciné. Notre objectif était d'évaluer l'impact de la vaccination selon une approche orientée vers la prise de décision en santé publique. C'est pourquoi nous avons choisi d'estimer l'effet global de la vaccination sur la mortalité, et non l'effet de chaque dose additionnelle, qui relève d'une question de recherche distincte.

Début novembre 2021, trois mois après l'introduction du pass sanitaire obligatoire¹ nécessaire pour l'entrée ou la sortie du territoire français(39) ainsi que pour l'accès à des lieux comme les restaurants ou les théâtres, ou pour l'admission lors de consultations hospitalières non-urgentes, la majorité des individus non vaccinés étaient probablement des personnes réticentes à la vaccination(40). Une étude visant à caractériser l'hésitation des patients à l'égard de la vaccination contre la COVID-19 montrait ainsi que le refus catégorique de la vaccination était associé à une non-observance antérieure des recommandations vaccinales, à un niveau d'éducation inférieur et à une minimisation de la gravité perçue de la COVID-19(41). Plus généralement, des inégalités sociales dans l'adoption de la vaccination ont été observées en France malgré sa gratuité(42), ce qui suggère que le statut socio-économique influence probablement l'adhésion à la vaccination. Ces caractéristiques, que nous ne pouvons prendre en compte que de manière partielle dans les bases de données, sont probablement responsables d'une part de la confusion résiduelle non mesurée, étant à la fois associées avec la mortalité et l'exposition. L'ajustement par les contrôles négatifs devrait permettre de prendre en compte ces facteurs, au moins partiellement. En pratique, bien que la force des associations ait été atténuée, une association négative persistait même après ajustement, suggérant une correction imparfaite.

L'analyse des causes de décès confirme l'efficacité à long terme de la vaccination sur le risque de décès pour COVID-19, et plus généralement sur le risque de développer une forme sévère pouvant conduire à l'hospitalisation. Ce résultat est cohérent avec celui d'une précédente étude(43), qui rapportait une efficacité de 52% de la primo-vaccination, majoritairement par un vaccin à ARNm, contre le risque d'hospitalisation pour COVID-19 plus de neuf mois après la vaccination.

¹ délivré lorsqu'une de ces conditions était remplie : un résultat négatif récent de test COVID-19, une preuve de vaccination contre la COVID-19, ou un certificat de guérison d'une infection à la COVID-19

La proportion de décès attribuables à la COVID-19 parmi l'ensemble des décès a diminué au cours de la période de suivi, en particulier chez les individus non vaccinés. Ce constat reflète probablement à la fois la protection conférée par la vaccination et les variations de la circulation virale. L'association négative plus forte observée entre la vaccination et la mortalité toute cause au cours des premiers mois de suivi pourrait en partie s'expliquer par une mortalité plus élevée liée à la COVID-19 chez les individus non vaccinés.

Le COVID long est une affection fréquemment invalidante qui surviendrait dans 10% des cas d'infection par le SARS-CoV-2, en se manifestant par plus de 200 symptômes touchant de multiples organes(44,45), avec chez certains individus, des conséquences à long terme, dont des effets cardiovasculaires(46). Les personnes présentant ces séquelles auraient un risque accru de mortalité à 1 an(47) et le fardeau associé à la mortalité et à la perte de santé pourrait persister jusqu'à trois ans après l'infection chez les individus ayant été hospitalisés(48). La vaccination, en contribuant à réduire la survenue de ces complications(22), pourrait expliquer en partie la forte association négative observée entre la vaccination et la mortalité non liée au COVID(49).

Notre étude présente plusieurs limites. Il a été reconnu l'existence de pass sanitaires frauduleux, estimés au nombre de 300 000 en 2022(50). Ceci pourrait introduire un biais de classification des expositions. S'il est très probablement limité, l'ampleur exacte de ce phénomène reste incertaine. Par ailleurs, hormis les décès survenus suite à une hospitalisation pour COVID-19, dont la cause la plus probable est l'infection par le SARS-CoV-2, nous n'avons accès aux causes de décès que sur la première moitié de notre période de suivi, soit l'équivalent de 59% des décès. La fréquence des causes de décès était néanmoins cohérente avec les chiffres nationaux pour une tranche d'âge similaire.

7. Conclusion

Dans cette étude de cohorte nationale de 28 millions d'individus âgés de 18 à 59 ans, les personnes vaccinées présentaient un moindre risque de décès toute cause à 4 ans par rapport à celles non vaccinées. Ces résultats excluent donc un risque accru de mortalité toute cause à 4 ans chez les individus vaccinés contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm et contribuent à renforcer les données concernant la sécurité des vaccins à ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech® et mRNA-1273 de Moderna® largement utilisés dans le monde.

Références

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La COVID-19 a anéanti une décennie de progrès en matière d'espérance de vie à l'échelle mondiale [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/24-05-2024-covid-19-eliminated-a-decade-of-progress-in-global-level-of-life-expectancy>
2. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. sept 2022;22(9):1293-302.
3. Meslé MMI, Brown J, Mook P, Katz MA, Hagan J, Pastore R, et al. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programmes in the WHO European Region from December, 2020, to March, 2023: a retrospective surveillance study. *The Lancet Respiratory Medicine*. sept 2024;12(9):714-27.
4. Bilinski A, Thompson K, Emanuel E. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 20 Comparison Countries, June 2021-March 2022. *JAMA*. 3 janv 2023;329(1):92.
5. Mendoza-Cano O, Trujillo X, Huerta M, Ríos-Silva M, Guzmán-Esquivel J, Lugo-Radillo A, et al. Assessing the Influence of COVID-19 Vaccination Coverage on Excess Mortality across 178 Countries: A Cross-Sectional Study. *Vaccines*. 28 juill 2023;11(8):1294.
6. Pizzato M, Gerli AG, La Vecchia C, Alicandro G. Impact of COVID-19 on total excess mortality and geographic disparities in Europe, 2020–2023: a spatio-temporal analysis. *The Lancet Regional Health - Europe*. sept 2024;44:100996.
7. Lytras T, Athanasiadou M, Demetriou A, Stylianou D, Heraclides A, Kalakouta O. Lack of association between vaccination rates and excess mortality in Cyprus during the COVID-19 pandemic. *Vaccine*. mai 2023;41(18):2941-6.
8. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *The Lancet Respiratory Medicine*. mai 2023;11(5):439-52.
9. Padilla-Flores T, Sampieri A, Vaca L. Incidence and management of the main serious adverse events reported after COVID -19 vaccination. *Pharmacology Res & Perspec*. juin 2024;12(3):e1224.
10. Xu Y. Cardiovascular events following coronavirus disease 2019 vaccination in adults: a nationwide Swedish study. *European Heart Journal*. 2025;46:147-57.
11. Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. *Ann Intern Med*. sept 2022;175(9):1250-7.
12. Jabagi MJ, Bertrand M, Botton J, Le Vu S, Weill A, Dray-Spira R, et al. Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster. *N Engl J Med*. 13 avr 2023;388(15):1431-2.

13. Xu S, Huang R, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrisette K, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk — Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 29 oct 2021;70(43):1520-4.
14. Xu S, Huang R, Sy LS, Hong V, Glenn SC, Ryan DS, et al. A safety study evaluating non-COVID-19 mortality risk following COVID-19 vaccination. *Vaccine.* janv 2023;41(3):844-54.
15. Xu S, Sy LS, Hong V, Farrington P, Glenn SC, Ryan DS, et al. Mortality risk after COVID-19 vaccination: A self-controlled case series study. *Vaccine.* mars 2024;42(7):1731-7.
16. McConeghy KW, Hur K, Dahabreh IJ, Jiang R, Pandey L, Gellad WF, et al. Early Mortality After the First Dose of COVID-19 Vaccination: A Target Trial Emulation. *Clinical Infectious Diseases.* 20 mars 2024;78(3):625-32.
17. De Gier B, Van Asten L, Boere TM, Van Roon A, Van Roekel C, Pijpers J, et al. Effect of COVID-19 vaccination on mortality by COVID-19 and on mortality by other causes, the Netherlands, January 2021–January 2022. *Vaccine.* juill 2023;41(31):4488-96.
18. Nafilyan V, Bermingham CR, Ward IL, Morgan J, Zaccardi F, Khunti K, et al. Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. *Nat Commun.* 27 mars 2023;14(1):1541.
19. Stivanello E, Beghelli C, Cardoni F, Giansante C, Marzaroli P, Musti MA, et al. Short-term mortality following COVID-19 vaccination in Bologna, Italy: a one-year study. *Vaccine.* sept 2022;40(39):5709-15.
20. Pálincás A, Sándor J. Effectiveness of COVID-19 Vaccination in Preventing All-Cause Mortality among Adults during the Third Wave of the Epidemic in Hungary: Nationwide Retrospective Cohort Study. *Vaccines.* 24 juin 2022;10(7):1009.
21. Slurink IA, De Boer AR, Bonten MJ, Sturkenboom MC, Bruijning-Verhagen P. COVID-19 vaccination and short-term mortality risk: a nationwide self-controlled case series study in The Netherlands [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2024 [cité 14 janv 2025]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.12.11.24318790>
22. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. *N Engl J Med.* 8 août 2024;391(6):515-25.
23. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *International Journal of Epidemiology.* 1 avr 2006;35(2):337-44.
24. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun.* 25 juin 2022;13(1):3633.
25. Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, Clanche F, Coudin E. Grandes causes de mortalité en France en 2021 et tendances récentes. *Journal of Epidemiology and Population Health.* mars 2024;72:202250.
26. Tsang RS, Joy M, Byford R, Robertson C, Anand SN, Hinton W, et al. Adverse events following first and second dose COVID-19 vaccination in England, October 2020 to September 2021: a national vaccine surveillance platform self-controlled case series study. *Eurosurveillance*

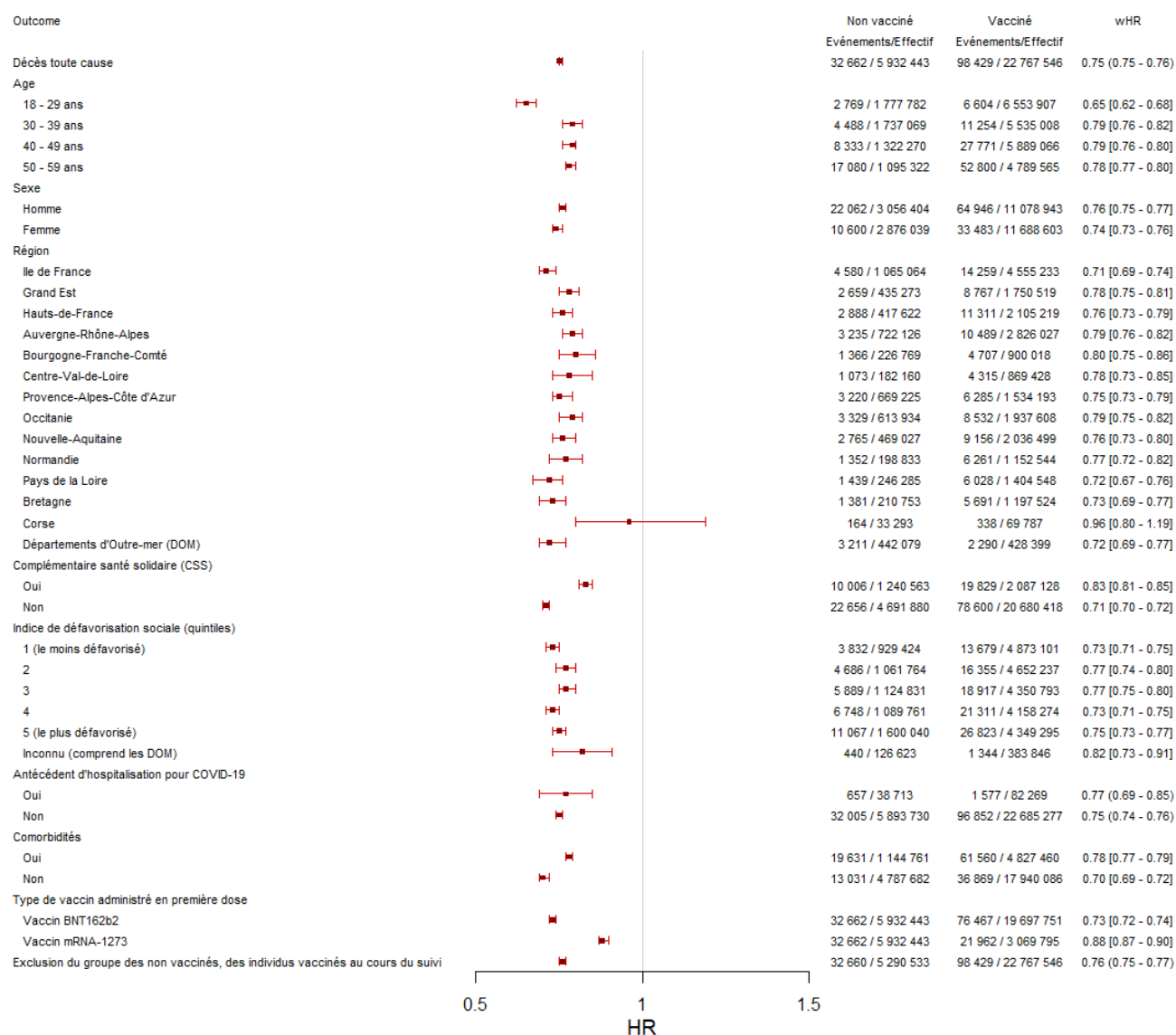
[Internet]. 19 janv 2023 [cité 18 déc 2024];28(3). Disponible sur:
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2200195>

27. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. févr 2022;28(2):410-22.
28. Marchand G, Masoud AT, Medi S. Risk of all-cause and cardiac-related mortality after vaccination against COVID-19: A meta-analysis of self-controlled case series studies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. août 2023;19(2):2230828.
29. Ghebremichael-Weldeselassie Y, Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, et al. A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety. *Statistics in Medicine*. 10 mai 2022;41(10):1735-50.
30. 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*. déc 2009;9(1):33.
31. Rachas A, Gastaldi-Ménager C, Denis P, Lesuffleur T, Nicolas M, Pestel L, 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 [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.21.20198853>
32. Leslie S, Thiebaud P. 184-2007: Using Propensity Scores to Adjust for Treatment Selection Bias. *SAS Global Forum 2007 - Statistics and Data Analysis*. 2007;
33. Sato T, Matsuyama Y. Marginal Structural Models as a Tool for Standardization: *Epidemiology*. nov 2003;14(6):680-6.
34. Austin PC. Variance estimation when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) with survival analysis. *Statist Med*. 30 déc 2016;35(30):5642-55.
35. McGrath LJ, Malhotra D, Miles AC, Welch VL, Di Fusco M, Surinach A, et al. Estimated Effectiveness of Coadministration of the BNT162b2 BA.4/5 COVID-19 Vaccine With Influenza Vaccine. *JAMA Netw Open*. 8 nov 2023;6(11):e2342151.
36. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ, Miller MA, Jackson L. Influenza vaccination and mortality benefits: New insights, new opportunities. *Vaccine*. oct 2009;27(45):6300-4.
37. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology*. mai 2010;21(3):383-8.
38. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 7 janv 2008;167(4):492-9.
39. Legifrance - Journal officiel « Lois et Décrets ». LOI n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire [Internet]. août, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043909676>
40. Bajos Nathalie, Costemalle Vianney, Leblanc Salomé, Spire Alexis, Franck Jeanna-Eve, Jusot Florence, et al. Recours à la vaccination contre le Covid-19 : de fortes disparités sociales [Internet].

Études et Résultats; 2022. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/etudes-et-resultats/recours-la-vaccination-contre-le-covid-19-de>

41. Schwarzinger M, Watson V, Arwidson P, Alla F, Luchini S. COVID-19 vaccine hesitancy in a representative working-age population in France: a survey experiment based on vaccine characteristics. *The Lancet Public Health*. avr 2021;6(4):e210-21.
42. Bajos Nathalie, Bagein Guillaume, Spire Alexis, Costemalle Vianney, Sireyjol Antoine, Guss Marion, et al. Couverture vaccinale contre le Covid-19 : des inégalités sociales toujours marquées à la fin de la campagne vaccinale [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-09/ER1280.pdf&ved=2ahUKEwi3uKfI9aOJAxW3VKQEHRz0IPcQFnoECBMQAw&usg=AOvVaw3eMni21OWhy1lzbKAWO8jL>
43. Semenzato L, Botton J, Le Vu S, Jabagi MJ, Cuenot F, Drouin J, et al. Protection of COVID-19 Vaccination Against Hospitalization During the Era of Omicron BA.4 and BA.5 Predominance: A Nationwide Case–Control Study Based on the French National Health Data System. *Open Forum Infectious Diseases*. 30 sept 2023;10(10):ofad460.
44. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 13 janv 2023 [cité 20 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2>
45. Coste J, Delpierre C, Richard JB, Alleaume C, Gallay A, Tebeka S, et al. Prevalence of long COVID in the general adult population according to different definitions and sociodemographic and infection characteristics. A nationwide random sampling survey in France in autumn 2022. *Clinical Microbiology and Infection*. mars 2024;S1198743X24001502.
46. Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, Cavarretta E, Dębski M, Gati S, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 21 févr 2024;zwae070.
47. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-Year Adverse Outcomes Among US Adults With Post–COVID-19 Condition vs Those Without COVID-19 in a Large Commercial Insurance Database. *JAMA Health Forum*. 3 mars 2023;4(3):e230010.
48. Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med*. juin 2024;30(6):1564-73.
49. Fürst T, Bazalová A, Fryčák T, Janošek J. Does the healthy vaccinee bias rule them all? Association of COVID-19 vaccination status and all-cause mortality from an analysis of data from 2.2 million individual health records. *International Journal of Infectious Diseases*. mai 2024;142:106976.
50. Zucman D, Fourn E, Vallée A. The COVID-19 vaccine health pass fraud in France. *Clinical Microbiology and Infection*. sept 2022;28(9):1306.
51. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 4 janv 2022;327(1):80.

Figure 1: Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés – analyses principale et stratifiées.



*Rappelons que, par définition, tous les individus inclus dans cette étude sont vivants au cours des 6 premiers mois de suivi.

Tableau 1: Caractéristiques à l'inclusion des individus inclus dans l'étude de la mortalité à 4 ans.

Caractéristiques	Individus vaccinés		Individus non vaccinés	
	22 767 546	%	5 932 443	%
Age (année) - moyenne (écart-type)	38.0 (11.8)		37.1 (11.4)	
Age				
18 - 29	6 553 907	29%	1 777 782	30%
30 - 39	5 535 008	24%	1 737 069	29%
40 - 49	5 889 066	26%	1 322 270	22%
50 - 59	4 789 565	21%	1 095 322	18%
Sexe				
Homme	11 078 943	49%	3 056 404	52%
Femme	11 688 603	51%	2 876 039	48%
Régions				
Ile de France	4 555 233	20%	1 065 064	18%
Grand Est	1 750 519	8%	435 273	7%
Hauts-de-France	2 105 219	9%	417 622	7%
Auvergne-Rhône-Alpes	2 826 027	12%	722 126	12%
Bourgogne-Franche-Comté	900 018	4%	226 769	4%
Centre-Val-de-Loire	869 428	4%	182 160	3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 534 193	7%	669 225	11%
Occitanie	1 937 608	9%	613 934	10%
Nouvelle-Aquitaine	2 036 499	9%	469 027	8%
Normandie	1 152 544	5%	198 833	3%
Pays de la Loire	1 404 548	6%	246 285	4%
Bretagne	1 197 524	5%	210 753	4%
Corse	69 787	0%	33 293	1%
Départements d'Outre-mer (DOM)	428 399	2%	442 079	7%
Guadeloupe	52 665	0%	116 681	2%
Martinique	47 035	0%	104 601	2%
Guyane	25 596	0%	50 705	1%
La Réunion	275 013	1%	157 701	3%
Mayotte	28 090	0%	12 391	0%
Complémentaire Santé Solidaire (CSS)	2 087 128	9%	1 240 563	21%
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (le moins défavorisé)	4 873 101	21%	929 424	16%
2	4 652 237	20%	1 061 764	18%
3	4 350 793	19%	1 124 831	19%
4	4 158 274	18%	1 089 761	18%
5 (le plus défavorisé)	4 349 295	19%	1 600 040	27%
Inconnu	383 846	2%	126 623	2%
Organisme de sécurité sociale				
Régime général	20 461 062	90%	5 414 984	91%
MSA	803 905	4%	207 521	3%
SLM	1 084 198	5%	169 957	3%
Autre	418 381	2%	139 981	2%
Nombre de doses reçues au 01/11/2021				
1	1 846 691	8,1%		
2	17 478 998	76,8%		
3	3 440 637	15,1%		
4	1 206	0,0%		
5	12	0,0%		
6	2	0,0%		
Habitudes de vie				
Addiction à l'alcool	308 333	1,35%	89 728	1,51%
Tabagisme	1 142 341	5,02%	269 832	4,55%
Comorbidités				
Cardiométaboliques	2 126 250	9,34%	464 596	7,83%

Caractéristiques	Individus vaccinés		Individus non vaccinés	
	22 767 546	%	5 932 443	%
Obésité morbide	194 862	0,86%	39 496	0,67%
Diabète	447 044	1,96%	118 565	2,00%
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	540 983	2,38%	103 374	1,74%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	26 600	0,12%	5 881	0,10%
Hypertension	1 342 076	5,89%	282 284	4,76%
Maladies coronariennes	128 362	0,56%	36 875	0,62%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	35 701	0,16%	11 060	0,19%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	84 153	0,37%	22 428	0,38%
Insuffisance cardiaque	23 710	0,10%	8 365	0,14%
Valvulopathies	21 308	0,09%	6 331	0,11%
AVC	81 243	0,36%	24 402	0,41%
Maladies respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	752 939	3,31%	183 137	3,09%
Mucoviscidose	1 795	0,01%	491	0,01%
Embolie pulmonaire	5 890	0,03%	1 680	0,03%
Cancers				
Cancer du sein chez la femme (actif)	33 304	0,15%	8 327	0,29%
Cancer du sein chez la femme (en rémission)	55 378	0,24%	12 021	0,42%
Cancer colorectal (actif)	9 504	0,04%	2 471	0,04%
Cancer colorectal (en rémission)	13 128	0,06%	3 034	0,05%
Cancer du poumon (actif)	3 559	0,02%	1 213	0,02%
Cancer du poumon (en rémission)	2 857	0,01%	849	0,01%
Cancer de la prostate (actif)	4 463	0,02%	1 147	0,04%
Cancer de la prostate (en rémission)	3 039	0,01%	773	0,03%
Autres cancers (actifs)	87 027	0,38%	22 856	0,39%
Autres cancers (en rémission)	125 800	0,55%	29 871	0,50%
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	109 291	0,48%	26 128	0,44%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	44 886	0,20%	12 168	0,21%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	75 250	0,33%	19 059	0,32%
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Maladies neurodégénératives	213 484	0,94%	63 085	1,06%
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	39 220	0,17%	10 357	0,17%
Trisomie 21	5 898	0,03%	2 193	0,04%
Epilepsie	97 646	0,43%	27 523	0,46%
Sclérose en plaques	39 577	0,17%	12 860	0,22%
Paraplégie	21 704	0,10%	7 967	0,13%
Myopathie ou myasthénie	11 689	0,05%	3 716	0,06%
Maladie de Parkinson	8 031	0,04%	1 776	0,03%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	3 469	0,02%	1 256	0,02%
Déficiência mentale	39 922	0,18%	9 365	0,16%
Prise de psycholeptiques	1 793 421	7,88%	395 473	6,67%
Antidépresseurs	1 181 393	5,19%	226 458	3,82%
Antipsychotiques	357 442	1,57%	88 714	1,50%
Anxiolytiques	994 166	4,37%	237 071	4,00%
Hypnotiques	310 519	1,36%	72 001	1,21%
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	15 821	0,07%	4 461	0,08%
Infection au VIH	60 353	0,27%	15 167	0,26%
Maladies du foie	91 013	0,40%	27 742	0,47%
Hépatite C chronique	4 526	0,02%	1 716	0,03%
Maladies du pancréas	42 804	0,19%	12 373	0,21%
Dialyse chronique	1 875	0,01%	1 103	0,02%
Transplantation rénale	5 393	0,02%	2 278	0,04%
Antécédent d'hospitalisation pour COVID-19	82 269	0,36%	38 713	0,65%

Tableau 2: Comparaison des principales causes de décès survenus jusqu'au 31 décembre 2023 en fonction du statut vaccinal à partir de modèles de Cox pondérés, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans*.

Principale cause de décès	Incidence chez les vaccinés (/ 1 million)	Incidence chez les non vaccinés (/ 1 million)	HR brut	HR pondéré
Maladies infectieuses et parasitaires	28	45	0.55 (0.48 - 0.64)	0.63 [0.54 - 0.73]
Tumeurs	769	853	0.81 (0.79 - 0.84)	0.85 [0.83 - 0.88]
cancer du sein	76	103	0.67 (0.61 - 0.73)	0.68 [0.61 - 0.74]
cancer colorectal	62	66	0.85 (0.76 - 0.95)	0.89 [0.80 - 0.99]
cancer du poumon	174	194	0.81 (0.76 - 0.86)	0.85 [0.79 - 0.90]
autres cancer	456	491	0.84 (0.80 - 0.87)	0.89 [0.85 - 0.92]
Maladies du sang, des organes hématopoïétiques, certains troubles du système immunitaire	6	13	0.46 (0.35 - 0.60)	0.50 [0.35 - 0.68]
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	51	74	0.62 (0.56 - 0.70)	0.73 [0.65 - 0.83]
Troubles mentaux et du comportement	88	135	0.59 (0.54 - 0.64)	0.65 [0.59 - 0.70]
Maladies du système nerveux et des organes des sens	66	109	0.55 (0.50 - 0.60)	0.62 [0.57 - 0.67]
Maladies de l'appareil circulatoire	282	367	0.69 (0.66 - 0.73)	0.76 [0.73 - 0.79]
Maladies de l'appareil respiratoire	60	95	0.57 (0.52 - 0.63)	0.66 [0.59 - 0.74]
Maladies de l'appareil digestif	139	172	0.72 (0.67 - 0.78)	0.84 [0.80 - 0.90]
Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	2	5	0.40 (0.26 - 0.64)	0.49 [0.30 - 0.75]
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	9	11	0.69 (0.52 - 0.91)	0.85 [0.61 - 1.13]
Maladies de l'appareil génito-urinaire	9	14	0.54 (0.42 - 0.70)	0.69 [0.52 - 0.87]
Grossesse, accouchement et puerpéralité	2	4	0.36 (0.21 - 0.60)	0.41 [0.22 - 0.64]
Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale	0	1		-
Malformations congénitales et anomalies chromosomiques	10	18	0.51 (0.41 - 0.64)	0.59 [0.47 - 0.78]
Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs	276	414	0.60 (0.57 - 0.63)	0.68 [0.65 - 0.71]
COVID-19	18	85	0.20 (0.17 - 0.23)	0.26 [0.22 - 0.30]
Causes externes de morbidité et de mortalité	493	597	0.74 (0.72 - 0.77)	0.78 [0.75 - 0.81]
Accidents de transport	65	86	0.68 (0.61 - 0.75)	0.74 [0.67 - 0.83]
Chutes accidentelles	21	26	0.72 (0.60 - 0.87)	0.80 [0.63 - 0.97]
Noyades	9	13	0.62 (0.48 - 0.80)	0.73 [0.57 - 0.99]
Autres accidents	105	134	0.70 (0.65 - 0.76)	0.80 [0.74 - 0.87]

Suicides and blessures auto-infligées	229	222	0.93 (0.88 - 0.99)	0.88 [0.83 - 0.94]
Toute cause	2 505	3 337	0.68 [0.67 - 0.69]	0.73 [0.72 - 0.74]

* Rappelons que, par définition, tous les individus inclus dans cette étude sont vivants au cours des 6 premiers mois de suivi. Pour 8% des décès, le chainage avec les causes de décès n'a pas été possible.

Tableau 3: Incidences relatives de la mortalité à court terme, toute cause, par cancer, par maladies de l'appareil circulatoire, par cause externe et par COVID-19, dans les 6 mois suivant la vaccination contre la COVID-19, à partir de modèles SCCS.

Fenêtre de risque*	Cause de décès				
	Toute cause	Cancer	Maladies de l'appareil circulatoire	Causes externes	COVID-19
Six mois après la dose 1	0,65 [0,63-0,67]	0,71 [0,67-0,76]	0,63 [0,57-0,71]	0,63 [0,58-0,68]	0,73 [0,59-0,91]
Six mois après la dose 2	0,76 [0,74-0,79]	0,85 [0,81-0,89]	0,74 [0,66-0,83]	0,78 [0,71-0,86]	0,29 [0,23-0,36]
Six mois après la dose 3	0,80 [0,76-0,84]	0,83 [0,77-0,89]	0,76 [0,65-0,88]	0,95 [0,83-1,09]	0,40 [0,30-0,52]
Six mois après une dose (1,2 ou 3)	0,71 [0,69-0,73]	0,80 [0,77-0,84]	0,68 [0,62-0,76]	0,67 [0,61-0,72]	0,39 [0,32-0,47]

* Les quelques événements survenus le jour de la vaccination ont été considérés séparément dans les modèles.

Annexes

eMéthode: Etude de la mortalité à court terme, i.e. dans les 6 mois suivant la vaccination.

Nous avons eu recours à une méthodologie déjà utilisée dans de précédents travaux(11,51) afin d'estimer le risque de mortalité toute cause dans les 6 mois suivant la vaccination à partir de modèles de série de cas autocontrôlés(29), méthode la plus utilisée pour évaluer la tolérance à court terme des vaccins(26–28).

Population d'étude

La période d'observation s'étendait du 1^{er} mai 2021 au 31 juillet 2022. Les participants éligibles étaient l'ensemble des personnes décédées pendant la période d'observation, âgées de 18 à 59 ans au moment de leur décès.

Toutes les personnes décédées ayant reçu au moins une injection d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19, et toutes les personnes non vaccinées au 31 juillet 2022 ont été incluses. L'inclusion des personnes non vaccinées contribuait directement à l'évaluation de la saisonnalité de la mortalité et indirectement à l'estimation des associations entre la vaccination et la mortalité, la survenue de l'événement empêchant par définition la vaccination.

Périodes d'exposition

La période de risque sur laquelle étaient calculées les estimations de l'incidence relative (IR) de la mortalité était définie par les 6 mois suivant l'administration d'une 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} dose de vaccin (lorsque le nombre d'événements le permettait), le jour de la vaccination (jour 0) étant considéré séparément. Des incidences relatives par sous-périodes de 3 mois ont également été estimées. Toutes les autres périodes d'observation étaient considérées comme des périodes contrôle.

Analyses statistiques

La méthode standard des SCCS a été adaptée d'après d'autres travaux publiés précédemment (11,29,51). Les incidences relatives de mortalité ont été calculées par sous-période d'exposition et sur la totalité de la période d'exposition comparativement aux périodes de non exposition. Les estimations tenaient compte de la saisonnalité par intervalles de 7 jours, afin d'intégrer toute variation temporelle des taux de vaccination et de mortalité. Un ajustement sur l'âge a également été effectué en stratifiant les modèles par groupe d'âge : les 18-29 ans, 30-39 ans, 40-44 ans, 45-49 ans, puis par année de 50 à 59 ans. Pour chaque sous-période et pour l'ensemble de la période d'exposition, l'estimation globale

pour les individus âgés de 18 à 59 ans a été calculée en moyennant les valeurs obtenues pour chaque groupe d'âge, et en les pondérant par l'inverse de leur variance. Le nombre de personnes ayant reçu une 5^e dose de vaccin était insuffisant sur la période d'observation pour permettre de calculer une estimation fiable. Il en était de même pour la dose 4 dans certaines analyses. C'est pourquoi seules les incidences relatives estimées pour les trois premières doses sont présentées par la suite. Enfin, nous avons calculé des incidences relatives de mortalité pour les trois principales causes de décès, à savoir le cancer, les maladies de l'appareil circulatoire et le décès par causes externes, ainsi que par COVID-19.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R, version 4.1.2, à partir du package SCCS, version 1.6.

Figure S1 : Valeur absolue des différences de moyennes standardisées avant et après pondération.

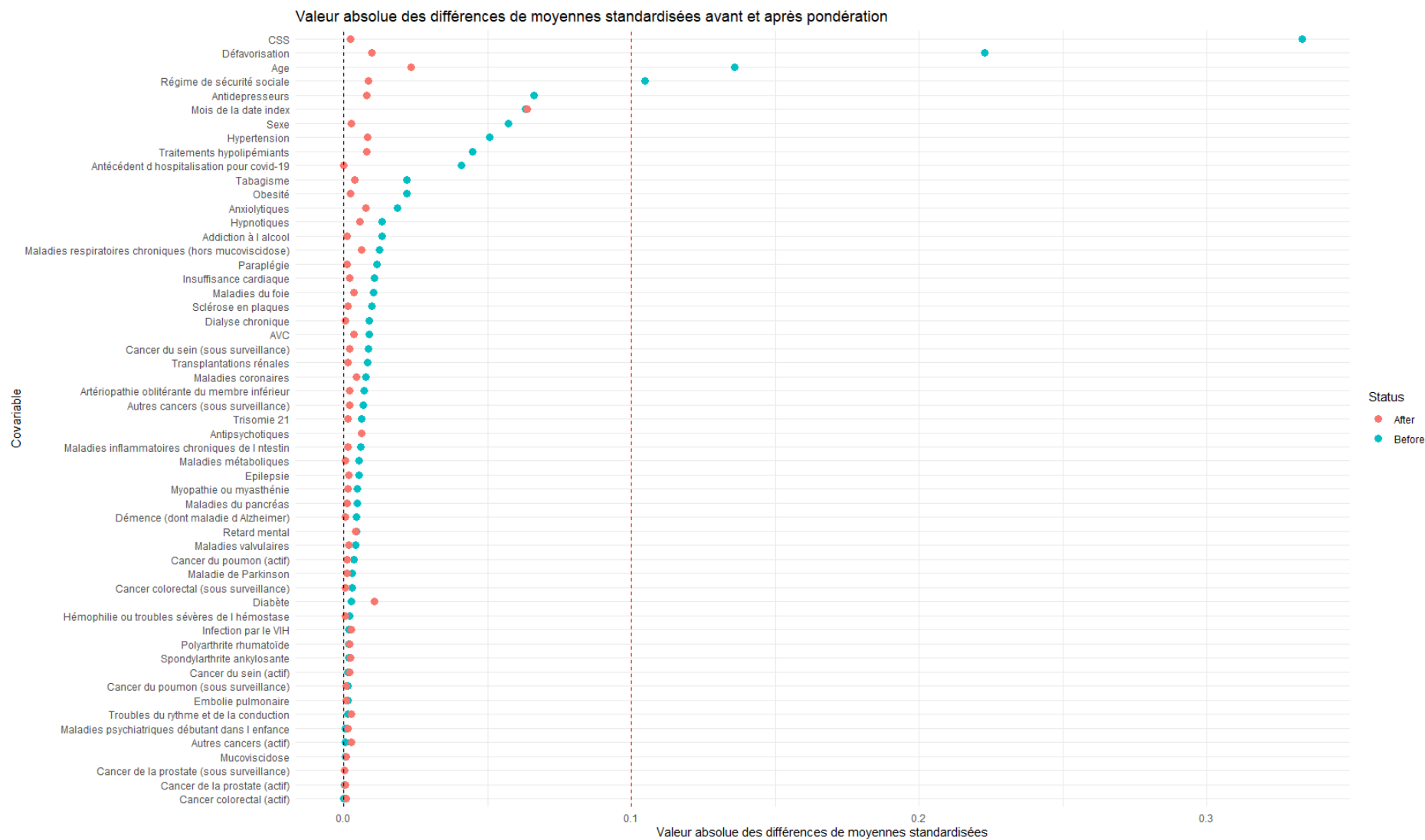


Figure S2 : Diagramme de flux de l'étude de la mortalité à 4 ans.

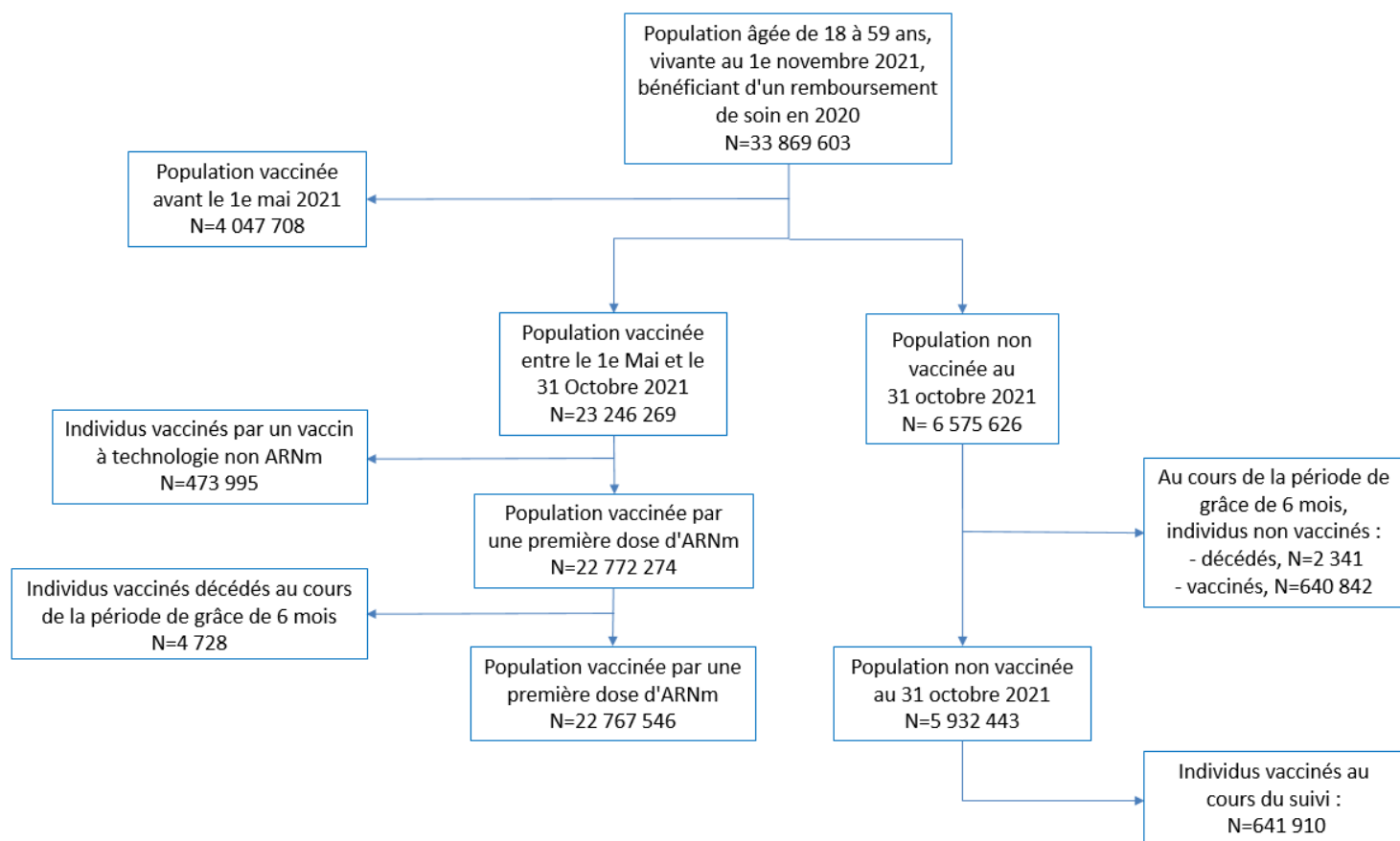


Figure S3 : Distribution hebdomadaire des dates index en fonction du statut vaccinal dans le cadre de l'étude de la mortalité à long terme.

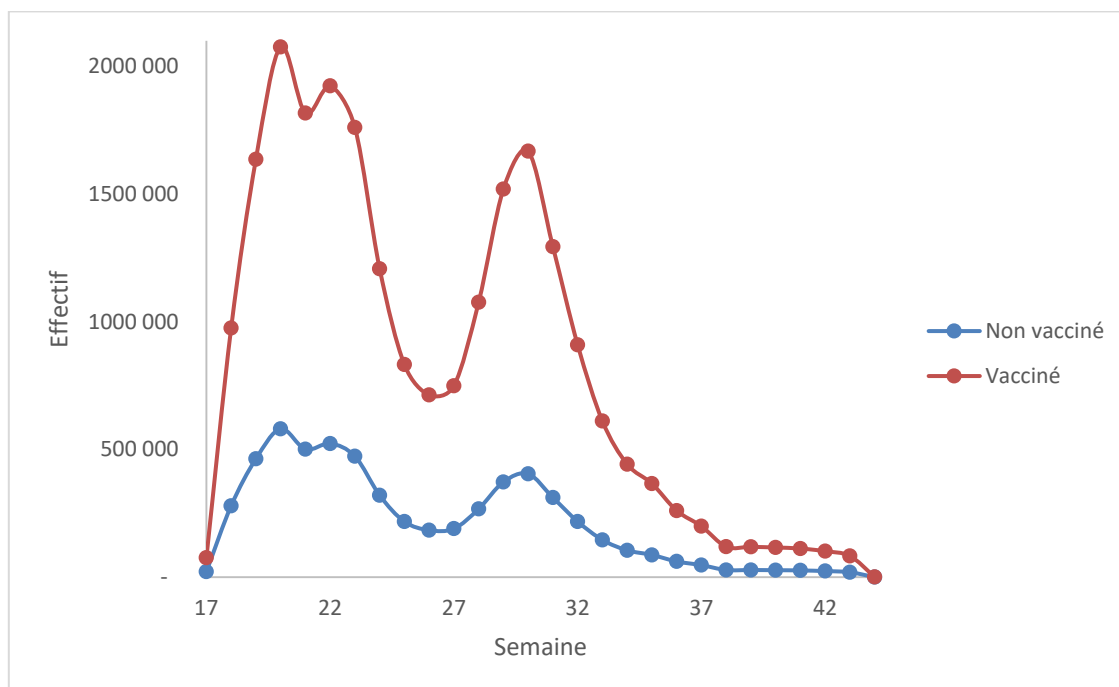
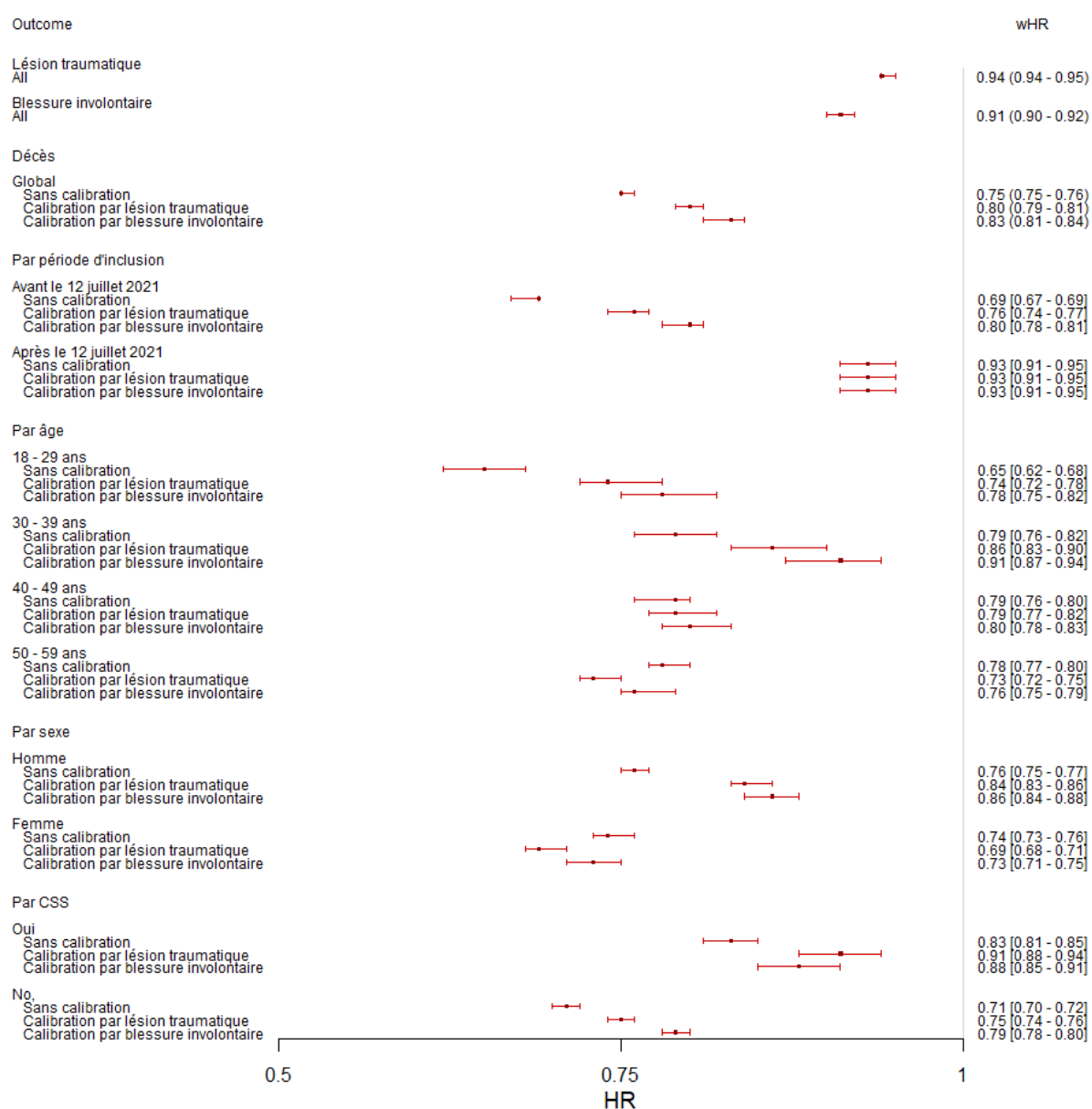
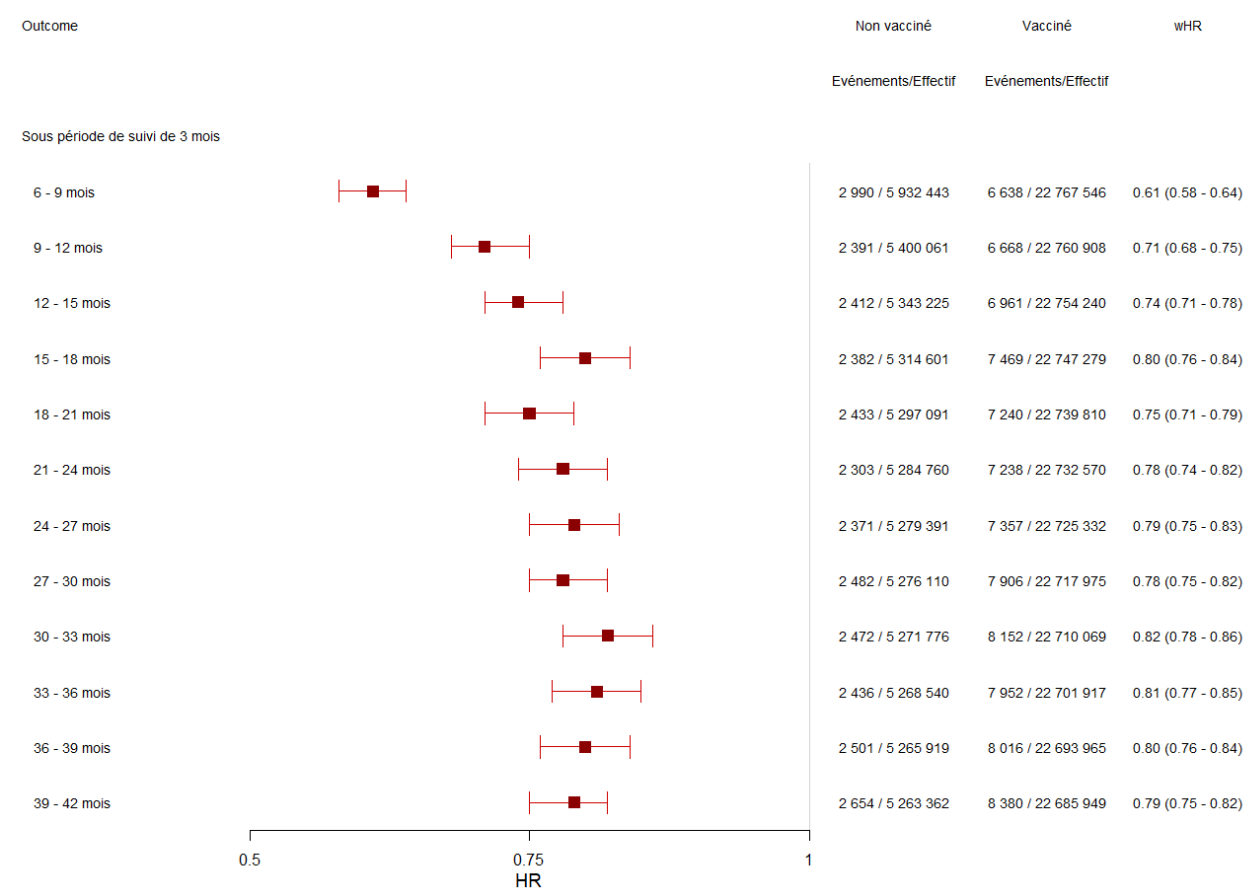


Figure S4 : Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés, avec et sans ajustement additionnel par les contrôles négatifs – analyses principale et stratifiées.



* Rappelons que, par définition, tous les individus inclus dans cette étude sont vivants au cours des 6 premiers mois de suivi.

Figure S5 : Estimation de la mortalité toute cause à 4 ans* chez les individus vaccinés, comparativement aux non vaccinés, à partir de modèles de Cox pondérés, en divisant le suivi en sous-périodes de 3 mois.



* Rappelons que, par définition, tous les individus inclus dans cette étude sont vivants au cours des 6 premiers mois de suivi.

Figure S6 : Proportion de décès attribuables à la COVID-19 parmi l'ensemble des décès toute cause selon le statut vaccinal, par sous-périodes de 3 mois, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans.

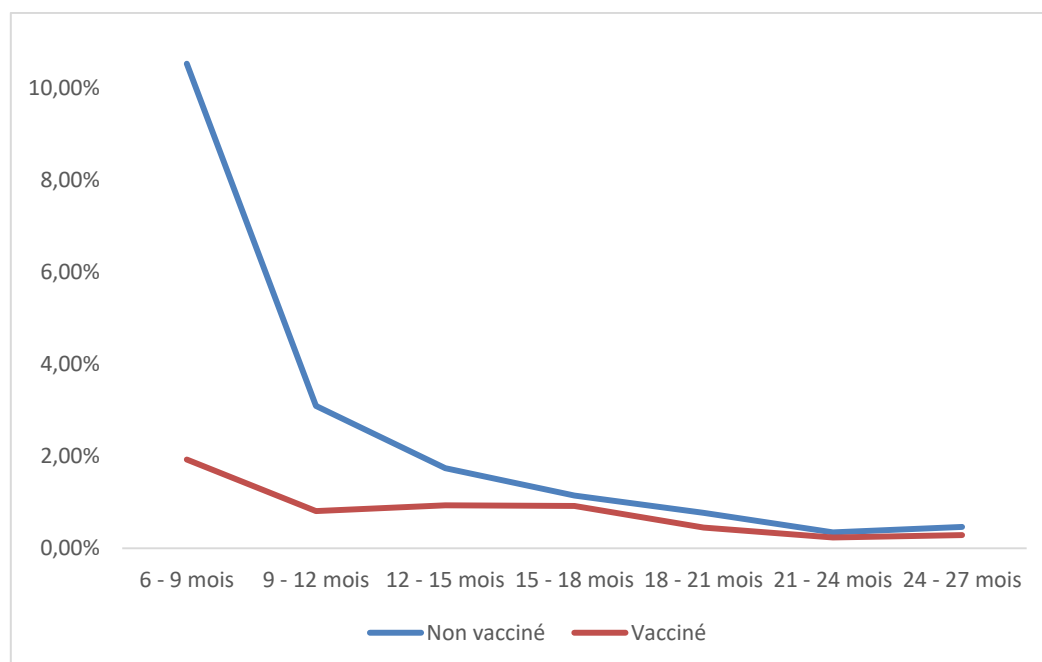


Tableau S1 : Causes principales de décès, classées par chapitre de la classification CIM-10.

cim-10	Principale cause de décès
A,B	Maladies infectieuses et parasitaires
C,D0-D4	Tumeurs
C50,D05	cancer du sein
C10-C20,D010,D011,D012	cancer colorectal
C33,C34,D021,D022	cancer du poumon
	autres cancer
D5-D8	Maladies du sang, des organes hématopoïétiques, certains troubles du système immunitaire
E	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
F	Troubles mentaux et du comportement
G,H	Maladies du système nerveux et des organes des sens
I	Maladies de l'appareil circulatoire
J	Maladies de l'appareil respiratoire
K	Maladies de l'appareil digestif
L	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
M	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif
N	Maladies de l'appareil génito-urinaire
O	Grossesse, accouchement et puerpéralité
P	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
Q	Malformations congénitales et anomalies chromosomiques
R	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examen cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
U071,U072,U109	COVID-19
V,W,X,Y	Causes externes de morbidité et de mortalité
V01-V99	Accidents de transport
W00-W19	Chutes accidentelles
W65-W74	Noyades
W20-W64,W75-X59	Autres accidents
X60-X84	Suicides and blessures auto-infligées

Tableau S2 : Facteurs de risque de décès toute cause à 4 ans, estimés à partir d'un modèle de Cox multivarié*.

	Décédés		Vivants		HR ajusté
Caractéristiques	131 091	%	28 568 898	%	
Age (année) - moyenne (écart-type)	47.6 (9.8)		37.8 (11.7)		
Age					
18 - 29	9 365	7%	8 322 324	29%	0.58 (0.56 - 0.59)
30 - 39	15 742	12%	7 256 335	25%	1
40 - 49	36 104	28%	7 175 232	25%	2.01 (1.97 - 2.04)
50 - 59	69 880	53%	5 815 007	20%	3.89 (3.82 - 3.96)
Sexe					
Homme	87 008	66%	14 048 339	49%	2.00 (1.97 - 2.02)
Femme	44 083	34%	14 520 559	51%	1
Complémentaire Santé Solidaire (CSS)	29 835	23%	3 297 856	12%	1.49 (1.47 - 1.51)
Indice de défavorisation sociale (quintiles)					
1 (le moins défavorisé)	17 511	13%	5 785 014	20%	1
2	21 041	16%	5 692 960	20%	1.07 (1.04 - 1.09)
3	24 806	19%	5 450 818	19%	1.17 (1.14 - 1.19)
4	28 059	21%	5 219 976	18%	1.27 (1.24 - 1.29)
5 (le plus défavorisé)	37 890	29%	5 911 445	21%	1.37 (1.34 - 1.39)
Inconnu	1 784	1%	508 685	2%	1.17 (1.11 - 1.24)
Groupe d'exposition					
Non vacciné	32 662	24,9%	5 899 781	20,7%	1
Vacciné	98 429	75,1%	22 669 117	79,3%	0.71 (0.70 - 0.72)
Habitudes de vie					
Addiction à l'alcool	20 121	15,3%	377 940	1,3%	3.59 (3.52 - 3.66)
Tabagisme	19 724	15,0%	1 392 449	4,9%	1.27 (1.25 - 1.29)
Comorbidités					
Cardiométaboliques	39171	29,9%	2551675	8,9%	
Obésité morbide	1 705	1,3%	232 653	0,8%	1.11 (1.06 - 1.17)
Diabète	11 183	8,5%	554 426	1,9%	1.51 (1.48 - 1.55)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	12 552	9,6%	631 805	2,2%	0.90 (0.88 - 0.92)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	430	0,3%	32 051	0,1%	1.57 (1.43 - 1.73)
Hypertension	26 596	20,3%	1 597 764	5,6%	1.39 (1.37 - 1.41)
Maladies coronariennes	5 298	4,0%	159 939	0,6%	1.31 (1.27 - 1.35)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	2 973	2,3%	43 788	0,2%	1.98 (1.91 - 2.06)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	2 678	2,0%	103 903	0,4%	1.28 (1.23 - 1.33)
Insuffisance cardiaque	2 575	2,0%	29 500	0,1%	2.08 (1.99 - 2.18)
Valvulopathies	1035	0,8%	26 604	0,1%	1.60 (1.50 - 1.71)
AVC	3 164	2,4%	102 481	0,4%	1.62 (1.56 - 1.68)
Maladies respiratoires					
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	12 407	9,5%	923 669	3,2%	1.36 (1.34 - 1.39)
Mucoviscidose	46	0,0%	2 240	0,0%	4.76 (3.57 - 6.36)
Embolie pulmonaire	240	0,2%	7 330	0,0%	1.27 (1.11 - 1.44)
Cancer	14 821	11,3%	396 079	1,4%	
Cancer du sein chez la femme (actif)	2 569	5,8%	39 062	0,1%	10.85 (10.43 - 11.30)
Cancer du sein chez la femme (en rémission)	1066	2,4%	66 333	0,2%	2.64 (2.48 - 2.80)
Cancer colorectal (actif)	1197	0,9%	10 778	0,0%	7.00 (6.61 - 7.42)
Cancer colorectal (en rémission)	327	0,2%	15 835	0,1%	1.38 (1.24 - 1.54)
Cancer du poumon (actif)	1136	0,9%	3 636	0,0%	7.83 (7.38 - 8.32)
Cancer du poumon (en rémission)	259	0,2%	3 447	0,0%	2.76 (2.44 - 3.11)
Cancer de la prostate (actif)	267	0,3%	5 343	0,0%	2.40 (2.13 - 2.70)
Cancer de la prostate (en rémission)	101	0,1%	3 711	0,0%	1.31 (1.08 - 1.60)

	Décédés		Vivants		HR ajusté
Caractéristiques	131 091	%	28 568 898	%	
Autres cancers (actifs)	6 161	4,7%	103 722	0,4%	5.75 (5.60 - 5.91)
Autres cancers (en rémission)	2 757	2,1%	152 914	0,5%	2.16 (2.08 - 2.25)
Maladies inflammatoires et de la peau					
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	837	0,6%	134 582	0,5%	1.17 (1.10 - 1.26)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	575	0,4%	56 479	0,2%	1.35 (1.25 - 1.47)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	693	0,5%	93 616	0,3%	0.94 (0.88 - 1.02)
Maladies neurodégénératives et psychologiques					
Maladies neurodégénératives	8 244	6,3%	268 325	0,9%	
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	534	0,4%	49 043	0,2%	1.81 (1.66 - 1.98)
Trisomie 21	398	0,3%	7 693	0,0%	9.89 (8.96 - 10.92)
Epilepsie	3 959	3,0%	121 210	0,4%	2.22 (2.14 - 2.29)
Sclérose en plaques	835	0,6%	51 602	0,2%	2.26 (2.11 - 2.43)
Paraplégie	1 488	1,1%	28 183	0,1%	3.89 (3.69 - 4.10)
Myopathie ou myasthénie	562	0,4%	14 843	0,1%	3.74 (3.43 - 4.06)
Maladie de Parkinson	314	0,2%	9 493	0,0%	2.27 (2.03 - 2.54)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	533	0,4%	4 192	0,0%	2.73 (2.51 - 2.98)
Déficiência mentale	1197	0,9%	48 090	0,2%	2.15 (2.03 - 2.28)
Prise de psycholeptiques	38 328	29,2%	2 150 566	7,5%	
Antidépresseurs	20 841	15,9%	1 387 010	4,9%	1.02 (1.00 - 1.04)
Antipsychotiques	13 402	10,2%	432 754	1,5%	1.99 (1.95 - 2.03)
Anxiolytiques	27 593	21,0%	1 203 644	4,2%	1.65 (1.62 - 1.68)
Hypnotiques	11 652	8,9%	370 868	1,3%	1.34 (1.31 - 1.37)
Autres pathologies					
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	214	0,2%	20 068	0,1%	1.34 (1.17 - 1.54)
Infection au VIH	1385	1,1%	74 135	0,3%	1.84 (1.74 - 1.94)
Maladies du foie	7 098	5,4%	111 657	0,4%	2.13 (2.08 - 2.19)
Maladies du pancréas	2 359	1,8%	52 818	0,2%	1.49 (1.43 - 1.56)
Dialyse chronique	417	0,3%	2 561	0,0%	5.23 (4.74 - 5.77)
Transplantation rénale	383	0,3%	7 288	0,0%	3.22 (2.91 - 3.56)
Antécédent d'hospitalisation pour COVID-19	2 234	1,7%	118 748	0,4%	1.53 (1.46 - 1.59)
Période de 1ère vaccination contre la Covid-19					
Avant le 12 juillet 2021	75 526	58%	17 624 507	62%	1
Après le 12 juillet 2021	55 565	42%	10 944 391	38%	1.31 (1.29 - 1.32)

* L'analyse multivariée était également ajustée sur la région de résidence du patient et sur le régime d'affiliation à la sécurité sociale, bien que les résultats ne soient pas présentés dans ce tableau.

Tableau S3 : Caractéristiques à l'inclusion des individus vaccinés, par type de 1^{ère} injection reçue, dans le cadre de l'étude de la mortalité à 4 ans.

	Vaccin mRNA-1273 (Moderna)		Vaccin BNT162b2 (Pfizer)	
Caractéristiques	3 069 795	%	19 697 751	%
Age (année) - moyenne (écart-type)	39.6 (11.5)		37.7 (11.8)	
Age				
18 - 29	723 361	23,6%	5 830 546	29,6%
30 - 39	732 592	23,9%	4 802 416	24,4%
40 - 49	855 824	27,9%	5 033 242	25,6%
50 - 59	758 018	24,7%	4 031 547	20,5%
Sexe				
Homme	1 528 112	49,8%	9 550 831	48,5%
Femme	1 541 683	50,2%	10 146 920	51,5%
Régions				
Ile de France	473 935	15,4%	4 081 298	20,7%
Grand Est	261 569	8,5%	1 488 950	7,6%
Hauts-de-France	305 057	9,9%	1 800 162	9,1%
Auvergne-Rhône-Alpes	323 776	10,5%	2 502 251	12,7%
Bourgogne-Franche-Comté	131 193	4,3%	768 825	3,9%
Centre-Val-de-Loire	120 859	3,9%	748 569	3,8%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	250 512	8,2%	1 283 681	6,5%
Occitanie	305 627	10,0%	1 631 981	8,3%
Nouvelle-Aquitaine	320 979	10,5%	1 715 520	8,7%
Normandie	180 973	5,9%	971 571	4,9%
Pays de la Loire	193 175	6,3%	1 211 373	6,1%
Bretagne	181 974	5,9%	1 015 550	5,2%
Corse	6 974	0,2%	62 813	0,3%
Guadeloupe	9 658	0,3%	43 007	0,2%
Martinique	749	0,0%	46 286	0,2%
Guyane	465	0,0%	25 131	0,1%
La Réunion	1 975	0,1%	273 038	1,4%
Mayotte	345	0,0%	27 745	0,1%
Complémentaire Santé Solidaire (CSS)	358 664	11,7%	1 728 464	8,8%
Indice de défavorisation sociale (quintiles)				
1 (le moins défavorisé)	596 990	19,4%	4 276 111	21,7%
2	630 064	20,5%	4 022 173	20,4%
3	611 663	19,9%	3 739 130	19,0%
4	596 667	19,4%	3 561 607	18,1%
5 (le plus défavorisé)	590 759	19,2%	3 758 536	19,1%
Inconnu	43 652	1,4%	340 194	1,7%
Régime de sécurité sociale				
Régime général	2 778 204	90,5%	17 682 858	89,8%
MSA	126 198	4,1%	677 707	3,4%
SLM	117 723	3,8%	966 475	4,9%
Autre	47 670	1,6%	370 711	1,9%
Nombre de doses reçues au 01/11/2021				
1	243 304	7,9%	1 603 387	8,1%
2	2 244 153	73,1%	15 234 845	77,3%
3	582 168	19,0%	2 858 469	14,5%
4	170	0,0%	1036	0,0%
5		0,0%	12	0,0%
6		0,0%	2	0,0%
Habitudes de vie				
Addiction à l'alcool	69 964	2,3%	238 369	1,2%
Tabagisme	202 238	6,6%	940 103	4,8%
Comorbidités				
Cardiométaboliques	347712	11,3%	1778538	9,0%

	Vaccin mRNA-1273 (Moderna)		Vaccin BNT162b2 (Pfizer)	
Caractéristiques	3 069 795	%	19 697 751	%
Obésité morbide	28 841	0,9%	166 021	0,8%
Diabète	74 660	2,4%	372 384	1,9%
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	94 874	3,1%	446 109	2,3%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	3 962	0,1%	22 638	0,1%
Hypertension	223 770	7,3%	1 118 306	5,7%
Maladies coronariennes	23 772	0,8%	104 590	0,5%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	8 059	0,3%	27 642	0,1%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	13 592	0,4%	70 561	0,4%
Insuffisance cardiaque	4 675	0,2%	19 035	0,1%
Valvulopathies	3 672	0,1%	17 636	0,1%
AVC	15 135	0,5%	66 108	0,3%
Embolie pulmonaire	978	0,0%	4 912	0,0%
Maladies respiratoires				
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	121 321	4,0%	631 618	3,2%
Mucoviscidose	213	0,0%	1 582	0,0%
Cancer	50668	1,7%	279814	1,4%
Cancer du sein chez la femme (actif)	5 066	0,2%	28 238	0,1%
Cancer du sein chez la femme (en rémission)	8 174	0,3%	47 204	0,2%
Cancer colorectal (actif)	1 497	0,0%	8 007	0,0%
Cancer colorectal (en rémission)	2 032	0,1%	11 096	0,1%
Cancer du poumon (actif)	743	0,0%	2 816	0,0%
Cancer du poumon (en rémission)	550	0,0%	2 307	0,0%
Cancer de la prostate (actif)	771	0,0%	3 692	0,0%
Cancer de la prostate (en rémission)	458	0,0%	2 581	0,0%
Autres cancers (actifs)	13 415	0,4%	73 612	0,4%
Autres cancers (en rémission)	19 220	0,6%	106 580	0,5%
Maladies inflammatoires et de la peau				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	15 003	0,5%	94 288	0,5%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	6 723	0,2%	38 163	0,2%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	11 585	0,4%	63 665	0,3%
Maladies psychologiques et neurodégénératives				
Maladies neurodégénératives	38 869	1,3%	174 615	0,9%
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	6 777	0,2%	32 443	0,2%
Trisomie 21	1 151	0,0%	4 747	0,0%
Epilepsie	18 982	0,6%	78 664	0,4%
Sclérose en plaques	5 924	0,2%	33 653	0,2%
Paraplégie	4 248	0,1%	17 456	0,1%
Myopathie ou myasthénie	1 922	0,1%	9 767	0,0%
Maladie de Parkinson	1 426	0,0%	6 605	0,0%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	714	0,0%	2 755	0,0%
Déficience mentale	8 520	0,3%	31 402	0,2%
Prise de psychotropes	330 969	10,8%	1 462 452	7,4%
Antidépresseurs	207 891	6,8%	973 502	4,9%
Antipsychotiques	80 542	2,6%	276 900	1,4%
Anxiolytiques	196 658	6,4%	797 508	4,0%
Hypnotiques	68 115	2,2%	242 404	1,2%
Autres pathologies				
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	2 377	0,1%	13 444	0,1%
Infection au VIH	10 322	0,3%	50 031	0,3%
Maladies du foie	17 284	0,6%	73 729	0,4%
Dialyse chronique	965	0,0%	3 561	0,0%
Maladies du pancréas	7 948	0,3%	34 856	0,2%
Dialyse chronique	183	0,0%	1 692	0,0%
Transplantation rénale	768	0,0%	4 625	0,0%
Antécédent d'hospitalisation pour COVID-19	13 317	0,4%	68 952	0,4%

Tableau S4 : Caractéristiques à l'inclusion des individus vaccinés inclus dans l'étude de la mortalité à 4 ans, en divisant la période de suivi en deux sous-périodes, i.e. avant versus après l'annonce de la mise en place du pass sanitaire, le 12 juillet 2021.

	Inclus avant le 12 juillet 2021				Inclus après le 12 juillet 2021			
	Non vacciné		Vacciné		Non vacciné		Vacciné	
Caractéristiques	3 791 294	%	13 908 739	%	2 141 149	%	8 858 807	%
Age (année) - moyenne (écart-type)	37.1 (11.4)		39.3 (11.7)		37.2 (11.4)		35.9 (11.6)	
Age								
18 - 29	1 142 397	30,1%	3 490 202	25,1%	635 385	29,7%	3 063 705	34,6%
30 - 39	1 108 945	29,2%	3 153 745	22,7%	628 124	29,3%	2 381 263	26,9%
40 - 49	843 248	22,2%	3 889 899	28,0%	479 022	22,4%	1 999 167	22,6%
50 - 59	696 704	18,4%	3 374 893	24,3%	398 618	18,6%	1 414 672	16,0%
Sexe								
Homme	1 949 903	51,4%	6 746 910	48,5%	1 106 501	51,7%	4 332 033	48,9%
Femme	1 841 391	48,6%	7 161 829	51,5%	1 034 648	48,3%	4 526 774	51,1%
Régions								
Ile de France	677 585	17,9%	2 984 933	21,5%	387 479	18,1%	1 570 300	17,7%
Grand Est	279 496	7,4%	1 073 019	7,7%	155 777	7,3%	677 500	7,6%
Hauts-de-France	268 247	7,1%	1 283 043	9,2%	149 375	7,0%	822 176	9,3%
Auvergne-Rhône-Alpes	460 977	12,2%	1 715 148	12,3%	261 149	12,2%	1 110 879	12,5%
Bourgogne-Franche-Comté	144 911	3,8%	535 059	3,8%	81 858	3,8%	364 959	4,1%
Centre-Val-de-Loire	116 548	3,1%	543 446	3,9%	65 612	3,1%	325 982	3,7%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	428 478	11,3%	812 482	5,8%	240 747	11,2%	721 711	8,1%
Occitanie	393 267	10,4%	1 144 121	8,2%	220 667	10,3%	793 487	9,0%
Nouvelle-Aquitaine	300 528	7,9%	1 257 166	9,0%	168 499	7,9%	779 333	8,8%
Normandie	128 009	3,4%	718 707	5,2%	70 824	3,3%	433 837	4,9%
Pays de la Loire	158 232	4,2%	878 277	6,3%	88 053	4,1%	526 271	5,9%
Bretagne	136 161	3,6%	760 582	5,5%	74 592	3,5%	436 942	4,9%
Corse	21 522	0,6%	32 465	0,2%	11 771	0,5%	37 322	0,4%
Guadeloupe	72 090	1,9%	17 968	0,1%	44 591	2,1%	34 697	0,4%
Martinique	64 950	1,7%	11 958	0,1%	39 651	1,9%	35 077	0,4%
Guyane	31 688	0,8%	11 704	0,1%	19 017	0,9%	13 892	0,2%
La Réunion	100 651	2,7%	117 002	0,8%	57 050	2,7%	158 011	1,8%
Mayotte	7 954	0,2%	11 659	0,1%	4 437	0,2%	16 431	0,2%
Complémentaire Santé Solidaire (CSS)	788 174	20,8%	900 198	6,5%	452 389	21,1%	1 186 930	13,4%

	Inclus avant le 12 juillet 2021				Inclus après le 12 juillet 2021			
	Non vacciné		Vacciné		Non vacciné		Vacciné	
Caractéristiques	3 791 294	%	13 908 739	%	2 141 149	%	8 858 807	%
Indice de défavorisation sociale (quintiles)								
1 (le moins défavorisé)	594 913	15,7%	3 368 093	24,2%	334 511	15,6%	1 505 008	17,0%
2	680 133	17,9%	2 920 840	21,0%	381 631	17,8%	1 731 397	19,5%
3	719 717	19,0%	2 603 275	18,7%	405 114	18,9%	1 747 518	19,7%
4	698 532	18,4%	2 427 298	17,5%	391 229	18,3%	1 730 976	19,5%
5 (le plus défavorisé)	1 017 968	26,9%	2 349 849	16,9%	582 072	27,2%	1 999 446	22,6%
Inconnu	80 031	2,1%	239 384	1,7%	46 592	2,2%	144 462	1,6%
Régime de sécurité sociale								
Régime général	3 461 410	91,3%	12 331 421	88,7%	1 953 574	91,2%	8 129 641	91,8%
MSA	133 384	3,5%	497 176	3,6%	74 137	3,5%	306 729	3,5%
SLM	108 080	2,9%	812 458	5,8%	61 877	2,9%	271 740	3,1%
Autre	88 420	2,3%	267 684	1,9%	51 561	2,4%	150 697	1,7%
Nombre de doses reçues au 01/11/2021								
1		0,0%	1 071 658	7,7%		0%	775 033	8,7%
2		0,0%	12 336 476	88,7%		0%	5 142 522	58,0%
3		0,0%	500 196	3,6%		0%	2 940 441	33,2%
4		0,0%	406	0,0%		0%	800	0,0%
5		0,0%	2	0,0%		0%	10	0,0%
6		0,0%	1	0,0%		0%	1	0,0%
Habitudes de vie								
Addiction à l'alcool	58 272	1,5%	159 412	1,1%	31 456	1,5%	148 921	1,7%
Tabagisme	173 855	4,6%	687 148	4,9%	95 977	4,5%	455 193	5,1%
Comorbidités								
Cardiométaboliques	297 440	7,8%	1 427 469	10,3%	167 156	7,8%	698 781	7,9%
Obésité morbide	25 366	0,7%	123 242	0,9%	14 130	0,7%	71 620	0,8%
Diabète	75 784	2,0%	288 483	2,1%	42 781	2,0%	158 561	1,8%
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	66 207	1,7%	381 947	2,7%	37 167	1,7%	159 036	1,8%
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	3 726	0,1%	17 417	0,1%	2 155	0,1%	9 183	0,1%
Hypertension	180 772	4,8%	913 730	6,6%	101 512	4,7%	428 346	4,8%
Maladies coronariennes	23 672	0,6%	84 439	0,6%	13 203	0,6%	43 923	0,5%
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	7 124	0,2%	21 733	0,2%	3 936	0,2%	13 968	0,2%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	14 462	0,4%	54 009	0,4%	7 966	0,4%	30 144	0,3%

	Inclus avant le 12 juillet 2021				Inclus après le 12 juillet 2021			
	Non vacciné		Vacciné		Non vacciné		Vacciné	
Caractéristiques	3 791 294	%	13 908 739	%	2 141 149	%	8 858 807	%
Insuffisance cardiaque	5 376	0,1%	14 417	0,1%	2 989	0,1%	9 293	0,1%
Valvulopathies	4 069	0,1%	13 757	0,1%	2 262	0,1%	7 551	0,1%
AVC	15 562	0,4%	51 171	0,4%	8 840	0,4%	30 072	0,3%
Embolie pulmonaire	1 099	0,0%	3 610	0,0%	581	0,0%	2 280	0,0%
Maladies respiratoires								
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	117 536	3,1%	476 355	3,4%	65 601	3,1%	276 584	3,1%
Mucoviscidose	314	0,0%	1 170	0,0%	177	0,0%	625	0,0%
Cancer	51 633	1,4%	220 019	1,6%	28 785	1,3%	110 463	1,2%
Cancer du sein chez la femme (actif)	5 370	0,1%	22 362	0,2%	2 957	0,1%	10 942	0,1%
Cancer du sein chez la femme (en rémission)	7 695	0,2%	38 950	0,3%	4 326	0,2%	16 428	0,2%
Cancer colorectal (actif)	1 591	0,0%	6 362	0,0%	880	0,0%	3 142	0,0%
Cancer colorectal (en rémission)	1 905	0,1%	9 005	0,1%	1 129	0,1%	4 123	0,0%
Cancer du poumon (actif)	783	0,0%	2 170	0,0%	430	0,0%	1 389	0,0%
Cancer du poumon (en rémission)	520	0,0%	1 860	0,0%	329	0,0%	997	0,0%
Cancer de la prostate (actif)	733	0,0%	3 120	0,0%	414	0,0%	1 343	0,0%
Cancer de la prostate (en rémission)	511	0,0%	2 158	0,0%	262	0,0%	881	0,0%
Autres cancers (actifs)	14 701	0,4%	56 211	0,4%	8 155	0,4%	30 816	0,3%
Autres cancers (en rémission)	19 185	0,5%	82 845	0,6%	10 686	0,5%	42 955	0,5%
Maladies inflammatoires et de la peau								
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	16 780	0,4%	70 971	0,5%	9 348	0,4%	38 320	0,4%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	7 741	0,2%	28 931	0,2%	4 427	0,2%	15 955	0,2%
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	12 179	0,3%	49 011	0,4%	6 880	0,3%	26 239	0,3%
Maladies psychologiques et neurodégénératives								
Maladies neurodégénératives	40 586	1,1%	127 336	0,9%	22 499	1,1%	86 148	1,0%
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	6 625	0,2%	20 607	0,1%	3 732	0,2%	18 613	0,2%
Trisomie 21	1 434	0,0%	3 738	0,0%	759	0,0%	2 160	0,0%
Epilepsie	17 816	0,5%	55 221	0,4%	9 707	0,5%	42 425	0,5%
Sclérose en plaques	8 243	0,2%	24 638	0,2%	4 617	0,2%	14 939	0,2%
Paraplégie	5 093	0,1%	13 191	0,1%	2 874	0,1%	8 513	0,1%
Myopathie ou myasthénie	2 374	0,1%	7 386	0,1%	1 342	0,1%	4 303	0,0%
Maladie de Parkinson	1 143	0,0%	5 481	0,0%	633	0,0%	2 550	0,0%
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	837	0,0%	2 007	0,0%	419	0,0%	1 462	0,0%

	Inclus avant le 12 juillet 2021				Inclus après le 12 juillet 2021			
	Non vacciné		Vacciné		Non vacciné		Vacciné	
Caractéristiques	3 791 294	%	13 908 739	%	2 141 149	%	8 858 807	%
Déficiência mentale	6 051	0,2%	25 183	0,2%	3 314	0,2%	14 739	0,2%
Prise de psychotropiques	254 193	6,7%	1 144 358	8,2%	141 280	6,6%	649 063	7,3%
Antidépresseurs	145 630	3,8%	777 317	5,6%	80 828	3,8%	404 076	4,6%
Antipsychotiques	57 237	1,5%	207 789	1,5%	31 477	1,5%	149 653	1,7%
Anxiolytiques	152 442	4,0%	615 124	4,4%	84 629	4,0%	379 042	4,3%
Hypnotiques	46 352	1,2%	189 542	1,4%	25 649	1,2%	120 977	1,4%
Autres pathologies								
Hémophilie ou troubles sévères de l'hémostase	2 805	0,1%	9 646	0,1%	1 656	0,1%	6 175	0,1%
Infection au VIH	9 685	0,3%	36 190	0,3%	5 482	0,3%	24 163	0,3%
Maladies du foie	17 776	0,5%	52 088	0,4%	9 966	0,5%	38 925	0,4%
Dialyse chronique	1 107	0,0%	2 554	0,0%	609	0,0%	1 972	0,0%
Maladies du pancréas	7 949	0,2%	24 756	0,2%	4 424	0,2%	18 048	0,2%
Dialyse chronique	711	0,0%	876	0,0%	392	0,0%	999	0,0%
Transplantation rénale	1 450	0,0%	3 213	0,0%	828	0,0%	2 180	0,0%
Antécédent d'hospitalisation pour COVID-19	22 670	0,6%	34 957	0,3%	16 043	0,7%	47 312	0,5%

Tableau S5 : Répartition des décès en fonction du statut vaccinal dans le cadre de l'étude de la mortalité à court terme*.

Schéma vaccinal	Cause principale du décès				
	Toute cause	Cancer	Maladies de l'appareil circulatoire	Causes externes	COVID-19
Non vacciné	21 693	6 089	2 036	3 612	1 382
Après la dose 1					
Période de risque - Dans les 3 mois	2 894	742	340	622	93
Période de risque - Entre 3 et 6 mois	1047	390	101	161	17
Période contrôle - Au-delà de 6 mois	635	235	65	91	10
Après la dose 2					
Période de risque - Dans les 3 mois	6 634	1 907	749	1 357	43
Période de risque - Entre 3 et 6 mois	7 957	2 879	844	1 285	98
Période contrôle - Au-delà de 6 mois	5 329	2 231	436	727	104
Après la dose 3					
Période de risque - Dans les 3 mois	5 398	1 594	657	1 082	72
Période de risque - Entre 3 et 6 mois	6 308	2 204	638	1 121	80
Période contrôle - Au-delà de 6 mois	2 699	1 154	245	335	69
Après la dose 4					
Période de risque - Dans les 3 mois	198	75	16	8	18
Période de risque - Entre 3 et 6 mois	140	74	13	3	9
Période contrôle - Au-delà de 6 mois	47	22	5	2	4

* Les quelques événements survenus le jour de la vaccination ont été considérés séparément dans les modèles.

Tableau S6 : Incidences relatives de la mortalité à court terme, toute cause, par cancer, par maladie de l'appareil circulatoire, par cause externe et par COVID-19, dans les deux sous-périodes de 3 mois suivant la vaccination contre la COVID-19, à partir de modèles de série de cas autocontrôlés (SCCS)*.

Fenêtre de risque	Cause principale du décès				
	Toute cause	Cancer	Maladies de l'appareil circulatoire	Causes externes	COVID-19
Après la dose 1					
Période à risque - Dans les 3 mois	0,60 [0,58-0,62]	0,56 [0,52-0,61]	0,66 [0,58-0,74]	0,66 [0,60-0,73]	0,66 [0,50-0,88]
Période à risque - Entre 3 et 6 mois	0,50 [0,47-0,54]	0,68 [0,61-0,76]	0,46 [0,37-0,57]	0,41 [0,35-0,49]	0,14 [0,08-0,25]
Après la dose 2					
Période à risque - Dans les 3 mois	0,60 [0,57-0,62]	0,58 [0,54-0,62]	0,66 [0,58-0,75]	0,70 [0,63-0,78]	0,13 [0,09-0,18]
Période à risque - Entre 3 et 6 mois	0,74 [0,71-0,77]	0,86 [0,81-0,91]	0,74 [0,65-0,84]	0,76 [0,68-0,84]	0,29 [0,22-0,38]
Après la dose 3					
Période à risque - Dans les 3 mois	0,61 [0,58-0,64]	0,58 [0,54-0,63]	0,70 [0,59-0,83]	0,83 [0,71-0,97]	0,17 [0,12-0,24]
Période à risque - Entre 3 et 6 mois	0,85 [0,81-0,89]	0,89 [0,83-0,96]	0,76 [0,65-0,90]	0,97 [0,84-1,11]	0,50 [0,37-0,69]
Après n'importe quelle dose					
Période à risque - Dans les 3 mois	0,58 [0,56-0,59]	0,56 [0,53-0,59]	0,64 [0,57-0,71]	0,64 [0,58-0,69]	0,29 [0,23-0,37]
Période à risque - Entre 3 et 6 mois	0,71 [0,69-0,73]	0,83 [0,79-0,87]	0,68 [0,61-0,75]	0,66 [0,61-0,72]	0,40 [0,32-0,50]

* Les quelques événements survenus le jour de la vaccination ont été considérés séparément dans les modèles.