



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

07 juillet 2022

Marie Joëlle Jabagi<sup>1</sup>, Bérangère Baricault<sup>1</sup>, Jérémie Botton<sup>1</sup>, Marion Bertrand<sup>1</sup>, Kim Bouillon<sup>1</sup>,  
Jérôme Drouin<sup>1</sup>, Laura Semenzato<sup>1</sup>, Stéphane Le Vu<sup>1</sup>, Rosemary Dray-Spira<sup>1</sup>, Alain Weill<sup>1</sup>,  
Mahmoud Zureik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM [www.epi-phare.fr](http://www.epi-phare.fr)

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur

[mahmoud.zureik@ansm.sante.fr](mailto: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>

## **Utilisation des données du SNDS**

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [dont le SNIIRAM est une composante] est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations d'accès permanents à cette base qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS. Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

# Table des matières

Résumé .....	5
Contexte .....	8
Méthodes .....	9
Source de données.....	9
Design et population d'étude .....	9
Evénement d'intérêt .....	10
Covariables .....	10
Analyses statistiques .....	11
Résultats.....	13
Synthèse et interprétations.....	15
Conclusion .....	18
Tables .....	19
Figures.....	27
Bibliographie .....	31
Annexe Tables.....	34
Annexe Figures .....	38

## Liste des tableaux

<b>Table 1</b> Description des caractéristiques sociodémographiques des sujets inclus jusqu'au 31 Janvier 2022 .....	19
<b>Table 2</b> Description des comorbidités des sujets à l'inclusion.....	20
<b>Table 3</b> Description des caractéristiques de la vaccination suivant la spécialité du vaccin à ARNm administré comme dose de rappel .....	22
<b>Table 4</b> Variants du SARS-CoV-2 circulant par sous période parmi les 37 258 768 individus inclus dans l'étude .....	23
<b>Table 5</b> Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel par vaccins à ARNm sur la période totale de l'étude et par durée depuis la dose de rappel .....	24
<b>Table 6</b> Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel au niveau des trois sous périodes.....	25
<b>Table 7</b> Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 pour tous vaccins, par spécialité de vaccin et par délai depuis la dose de rappel au niveau de la période à prédominance Omicron.....	26

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> Diagramme de flux des sujets éligibles inclus dans l'étude .....	27
<b>Figure 2</b> Répartition géographique des taux de vaccination par la dose de rappel (3 <sup>ème</sup> dose) sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus, ayant préalablement reçu deux doses d'un vaccin contre la COVID-19.....	28
<b>Figure 3</b> Nombre d'infections COVID-19, d'hospitalisations pour COVID-19 et nombre d'individus ayant reçu une dose de rappel sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus inclus dans l'étude.....	29
<b>Figure 4</b> Nombre de doses de rappel administrées par jour par spécialité de vaccin à ARNm sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus inclus l'étude ...	30

## Tableaux annexe

<b>Table A 1</b> Description des sujets exclus ayant reçu une 3 <sup>ème</sup> dose avant le 15 septembre 2021.....	34
<b>Table A 2</b> Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel sur la période totale de l'étude avec censure additionnelle 1 mois après l'infection par la COVID-19 chez ceux qui ont eu une infection par le coronavirus durant la période de l'étude (analyse de sensibilité).....	36
<b>Table A 3</b> Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 pour tous les vaccins et par spécialité de vaccin au niveau de la période à prédominance Omicron chez les sujets de plus de 30 ans	37

## Figures annexe

<b>Figure A 1</b> Recommandations sur l'administration de la dose de rappel sur la période de l'étude .....	38
<b>Figure A 2</b> Description de la transition des sujets du groupe sans rappel au groupe rappel.....	39

## Résumé

L'émergence du variant B.1.617.2 (Delta) et puis celle du variant B.1.1.529 (Omicron) ont entraîné une résurgence des cas de COVID-19 y compris dans des populations doublement vaccinées. Ainsi une première dose de rappel par un vaccin à ARNm a été approuvée au début du mois de septembre 2021 pour les personnes âgées de 65 ans et plus et a été étendue aux adultes de 18 ans et plus le 27 novembre 2021. Dans ce contexte, notre objectif était d'évaluer l'ampleur et la durabilité de l'efficacité de la première dose de rappel (troisième dose de vaccin) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France depuis le début de sa mise en œuvre, en distinguant les périodes où chacun des deux variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) étaient prédominants.

La cohorte, constituée pour 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) et les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Fast Track.

L'étude s'étendait du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 et incluait toutes les personnes âgées de 18 ans et plus ayant reçu deux doses d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 avant le 15 septembre 2021. Les sujets ayant reçu une dose de rappel avant le 15 septembre 2021, ayant un délai inférieur à 90 jours entre la deuxième dose et la dose de rappel ou ayant reçu une troisième dose avec un vaccin à adénovirus, ont été exclus. L'événement d'intérêt principal était l'hospitalisation pour COVID-19. Chaque sujet a été suivi jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19, du décès ou de la fin de l'étude (31 janvier 2022). Deux modalités d'exposition étaient considérées : les individus ayant reçu une troisième dose (groupe rappel) et ceux n'ayant pas reçu de troisième dose (groupe sans rappel). Les sujets ayant reçu une troisième dose au cours de la période d'étude ont été considérés dans le groupe sans rappel jusqu'à la date de leur troisième dose, puis dans le groupe rappel. Les sujets qui n'avaient pas reçu de troisième dose au 31 janvier 2022 ont été considérés dans le groupe sans rappel pendant toute la durée de l'étude. Un modèle de Cox à risques proportionnels avec une exposition dépendante du temps a été utilisé pour estimer le risque relatif d'hospitalisation pour COVID-19 dans le groupe rappel, par rapport au groupe sans rappel, en ajustant sur les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs de risque d'hospitalisation pour COVID-19. La durée de la protection vaccinale de la dose de rappel contre l'hospitalisation pour COVID-19

a été estimée par intervalles de temps suivant la vaccination par la dose de rappel. Ensuite, afin d'approcher l'impact des variants Delta et Omicron sur l'efficacité de la première dose de rappel, des analyses par sous périodes ont été menées. La première sous période allait du 15 septembre au 1er décembre 2021, période au cours de laquelle le variant Delta représentait plus de 99% des variants circulants. Une deuxième sous période allait du 2 au 25 décembre 2021, période durant laquelle le variant Delta restait stable et la diffusion du variant Omicron était croissante. La troisième sous période allait du 26 décembre 2021 au 31 janvier 2022, période au cours de laquelle le variant Omicron était largement majoritaire. Enfin, pour examiner la protection vaccinale spécifiquement au moment de la circulation du variant Omicron les sujets ayant reçu leur dose de rappel avant cette date ont été comparés à ceux qui n'avaient pas eu de dose de rappel avant le début de cette période à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels avec exposition non dépendante du temps. L'efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 au cours de cette période a été examinée pour tous les vaccins à ARNm, par spécialité de vaccin (BNT162b2 mRNA (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna)) et en fonction du temps écoulé depuis la dose de rappel.

Au total, 37 258 768 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu deux doses d'un vaccin contre la COVID-19 ont été inclus avec un suivi moyen de 138 jours. Parmi eux, 29 930 368 (80%) ont reçu une première dose de rappel par un vaccin à ARNm entre le 15 septembre 2021 et le 31 janvier 2022 avec un délai moyen entre l'inclusion et la dose de rappel de 90 jours. Les résultats de criblage, renseignés dans SI-DEP, montrent que les variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) étaient les principaux variants circulant durant la période de l'étude avec Delta majoritaire au cours de la première sous période (99.9%) et Omicron dans la dernière (94%).

Au total, 27 718 hospitalisations pour COVID-19 sont survenues parmi les sujets inclus dont 17 808 dans le groupe sans rappel et 9 910 dans le groupe rappel. L'efficacité de la première dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 était de 83% (Intervalle de confiance (IC) 95% : 83% - 84%). Cette efficacité semblait augmenter au-delà de 14 jours après la dose de rappel. Elle était plus élevée dans les 1 à 2 mois suivant l'injection (89% (IC 95% : 88% - 89%)) et diminuait ensuite dans les mois qui suivaient pour atteindre 78 % (IC 95% : 76% - 80%) au-delà de 4 mois post-rappel. L'efficacité de la dose de rappel était de 85% (IC 95% : 83% - 86%) pendant la période Delta prédominant et de 81% (IC 95% : 80% - 82%) pendant la période Omicron prédominant. Durant la période à prédominance Omicron,

l'efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 de la dose de rappel était de 81% (IC 95 % : 80% - 82%) pour le BNT162b2 mRNA (Pfizer) et de 85% (IC 95 % : 84% - 86%) pour le vaccin mRNA-1273 (Moderna). Dans les analyses en fonction du temps écoulé depuis la dose de rappel, l'efficacité globale de la première dose de rappel par un vaccin à ARNm vis-à-vis du risque d'hospitalisation semblait décliner à 72% (IC 95% : 69% - 74%) au-delà de 3 mois post rappel.

En conclusion, la dose de rappel (par vaccin à ARNm) était associée à une protection accrue contre les hospitalisations pour COVID-19 parmi les sujets préalablement vaccinés par deux doses d'un vaccin anti-COVID-19 et ce en période Delta et Omicron. L'évaluation de cette efficacité en fonction du temps écoulé depuis la première dose de rappel suggère cependant que cette protection diminue dès le 3<sup>ème</sup> mois suivant son administration. Ces résultats peuvent éclairer les recommandations concernant l'administration des doses de rappel et d'autres mesures d'atténuation de la pandémie.

## Contexte

Le déploiement des vaccins contre le syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) a entraîné une diminution importante du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due au COVID-19.<sup>1,2,3,4</sup> Cependant, la baisse progressive de l'efficacité vaccinale dans le temps<sup>5</sup> et l'émergence du variant B.1.617.2 (Delta), devenu majoritaire en France en juillet 2021, puis du variant B.1.1.529 (Omicron) apparu fin novembre 2021 et devenu majoritaire début janvier 2021, ont entraîné une résurgence des cas de COVID-19 y compris dans des populations vaccinées précocement. Des études ont montré que deux doses de vaccins contre la COVID-19 ne neutralisaient pas suffisamment les variants Delta<sup>6</sup> et Omicron<sup>7</sup> et que l'efficacité d'une troisième dose contre l'infection par ces variants était estimée supérieure à celle conférée par deux doses uniquement.<sup>8 9 10</sup> Des études aux Etats-Unis et en Israël ont estimé l'efficacité précoce d'une troisième dose contre l'hospitalisation ;<sup>11 12</sup> cependant, d'autres études évaluant l'effet protecteur à plus long terme de cette dose de rappel par vaccin à ARNm contre les variants Delta et Omicron, en particulier sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19, sont nécessaires.

En raison de la diminution de l'immunité induite par le vaccin au fil du temps, la première dose de rappel par un vaccin à ARNm a été approuvée pour les personnes âgées de 65 ans et plus au début du mois de septembre 2021 et a été étendue aux adultes de 18 ans et plus le 27 novembre 2021. La HAS recommandait alors l'usage du vaccin de Pfizer (BNT162b2 mRNA) suite à son obtention de l'AMM dans cette extension d'indication, sans écarter l'utilisation de Moderna (mRNA-1327) qui ne l'avait pas encore obtenue. Le 5 novembre 2021, la HAS a recommandé l'utilisation de Moderna (demi-dose) chez les plus de 30 ans.<sup>13</sup>

Des craintes liées à la diminution de l'immunité conférée par les vaccins et l'émergence de nouveaux variants préoccupants continuent à alimenter le débat sur l'utilité du rappel.<sup>14,15</sup> Dans ce contexte, notre objectif était d'évaluer l'ampleur et la durabilité de l'efficacité de la première dose de rappel (troisième dose de vaccin) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France depuis le début de sa mise en œuvre, en distinguant les périodes où chacun des deux variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) étaient prédominants.

## **Méthodes**

### **Source de données**

La cohorte, spécifiquement constituée pour 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 numéro anonyme unique. Le SNDS comprend des données sociodémographiques et toutes les données de remboursement de soins ambulatoires comprenant les médicaments, l'imagerie et les examens de laboratoire ainsi que des soins hospitaliers incluant les diagnostics et les principaux 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 (les tests de réaction en chaîne par polymérase (PCR), tests antigéniques et tests sérologiques), ainsi que les résultats des tests RT-PCR (PCR avec transcription inverse) de criblage permettant une surveillance plus réactive des variants préoccupants connus ou de certaines mutations d'intérêt. 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 chaînées au SNDS à l'aide de l'identifiant unique et anonyme des individus.

### **Design et population d'étude**

La période d'étude a débuté le 15 septembre 2021, soit 15 jours après l'approbation de la dose de rappel pour une administration chez les personnes de 65 ans ou plus et les personnes fragiles en France.<sup>16</sup> La période d'étude s'est terminée le 31 janvier 2022, dernière date pour laquelle les données sur les hospitalisations pour COVID-19 étaient complètes et disponibles dans le SNDS à la date de l'extraction (29 avril 2022). Le calendrier de la dynamique de vaccination par la dose de rappel sur cette période est illustré dans la figure A1 en annexe.

L'étude inclut toutes les personnes âgées de 18 ans et plus à la date de début de l'étude ayant reçu deux doses d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 avec un délai d'au moins 14 jours entre leur première et deuxième dose de vaccin. Les sujets qui ont reçu une dose de rappel avant le 15 septembre 2021 ou qui ont un délai inférieur à 90 jours entre la deuxième dose et la dose de rappel ainsi que ceux qui ont reçu une troisième dose avec un vaccin à adénovirus au cours de la période d'étude ont été exclus. De même, les sujets identifiés comme ayant été infectés par le SARS-CoV-2 ou hospitalisés pour COVID-19 dans les deux mois précédant la date de début de l'étude ont été exclus. Chaque sujet a été suivi jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19, du décès ou de la fin de l'étude (31 janvier 2022).

La population d'étude a été divisée en deux groupes : les individus ayant reçu une troisième dose (groupe rappel) et ceux n'ayant pas reçu de troisième dose (groupe sans rappel). Les sujets ayant reçu une troisième dose au cours de la période d'étude ont été considérés dans le groupe sans rappel jusqu'à la veille de la date de leur troisième dose, puis dans le groupe rappel à partir de la date de leur troisième dose. Les sujets qui n'avaient pas reçu de troisième dose au 31 janvier 2022 ont été considérés dans le groupe sans rappel pendant toute la durée de l'étude. Une description de la transition des sujets du groupe sans rappel au groupe rappel est fournie dans la figure A2.

### **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). Dans l'analyse principale de l'efficacité du rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19, nous avons comparé l'incidence des hospitalisations due au COVID-19 dans le groupe rappel *versus* dans le groupe sans rappel.

### **Covariables**

Pour chaque individu inclus dans l'étude, les données sociodémographiques suivantes ont été extraites : l'âge, le sexe, l'indice de défavorisation de la commune ou arrondissement de résidence et la région administrative. Les données cliniques suivantes ont été extraites : dates de vaccination et vaccin administré (première, deuxième et doses de rappel), dates et résultats des tests SARS-CoV-2, date de décès,

antécédents d'hospitalisation liée à la COVID-19 et tout facteur de risque d'hospitalisation ou de mortalité hospitalière lié à la COVID-19<sup>17,18</sup> tels que, les facteurs de risque cardiovasculaire (affection liée au tabagisme, alcoolisme, hypertension, diabète sucré, dyslipidémie, affection liée à l'obésité), les maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, trouble du rythme cardiaque, cardiopathie valvulaire, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire), maladies respiratoires, la dialyse, la greffe de rein, l'insuffisance hépatique, les cancers, la dépression, la psychose, la démence, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

## **Analyses statistiques**

### *Analyse portant sur la période totale*

L'analyse principale a porté sur toute la période de l'étude allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022. Dans cette analyse, étant donné que la variable d'exposition (rappel / sans rappel) variait au cours du temps, des analyses de survie ont été réalisées avec une exposition dépendante du temps, conformément au design de l'étude. Un modèle de Cox à risques proportionnels avec une exposition dépendante du temps a été utilisé pour estimer le risque relatif d'hospitalisation dû au COVID-19 dans le groupe rappel, par rapport au groupe non rappel, en ajustant sur les caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, décrites ci-dessus. Dans une analyse de sensibilité, les sujets infectés par le SRAS-CoV-2 après leur inclusion dans l'étude ont été censurés un mois après la date de leur test positif (s'ils n'avaient pas été hospitalisés en lien avec l'aggravation de leur infection durant cette période d'1 mois) afin de tenir compte de l'immunité conférée par l'infection. Dans une analyse complémentaire, afin d'étudier la durée de la protection vaccinale de la dose de rappel contre l'hospitalisation pour COVID-19, nous avons estimé l'efficacité par intervalles de temps suivant la vaccination par la dose de rappel (0-6 jours ; 7-13 jours ; 14-30 jours ; ]1-2] mois ; ]2-3] mois ; ]3-4] mois ; > 4 mois).

### *Analyses par sous périodes*

Afin d'approcher l'impact des variants Delta et Omicron sur l'efficacité de la 3<sup>e</sup> dose, des analyses par sous périodes ont été menées. La première sous période allait du 15 septembre au 1<sup>er</sup> décembre 2021, période au cours de laquelle le variant Delta représentait plus de 99% des variants circulants et le variant Omicron

n'avait pas encore été détecté sur le territoire français. Une deuxième sous période allait du 2 au 25 décembre 2021, période durant laquelle le variant Delta restait stable et la diffusion du variant Omicron était croissante.<sup>19</sup> La troisième sous période allait du 26 décembre 2021 au 31 janvier 2022, période au cours de laquelle le variant Omicron était largement majoritaire.<sup>19</sup> Pour les analyses par sous périodes, un modèle de régression à risques proportionnels de Cox avec le statut vaccinal considéré comme exposition dépendante du temps a également été utilisé pour estimer le risque relatif d'hospitalisation dû au COVID-19 dans le groupe rappel, par rapport au groupe sans rappel. Dans ce modèle, ont été inclus tous les sujets dont la date de fin de suivi était postérieure à la date de début de chacune des sous périodes. Les sujets n'ayant pas reçu leur dose de rappel avant le début de la sous période étaient considérés dans le groupe sans rappel jusqu'à leur 3<sup>e</sup> dose si elle avait lieu, puis dans le groupe rappel par la suite. Les sujets ayant reçu leur dose de rappel entre le début de l'étude et la date de début de la sous période étaient inclus dans le groupe rappel dès l'inclusion.

#### *Analyse spécifique période Omicron*

Enfin, pour examiner la protection vaccinale spécifiquement au moment de la circulation du variant Omicron (B.1.1.529) du SARS-CoV-2, nous avons estimé l'efficacité du vaccin vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 entre le 26 décembre 2021 et le 31 janvier 2022. Les sujets ayant reçu leur dose de rappel avant cette date ont été comparés à ceux qui n'avaient pas eu de dose de rappel avant le début de cette période. Les sujets ayant reçu leur dose de rappel au cours de cette sous période ont été censurés à la date de leur vaccination. Dans cette analyse un modèle de Cox à risques proportionnels avec exposition non dépendante du temps a été utilisé pour estimer le risque relatif d'hospitalisation dû au COVID-19 chez les sujets dont le suivi était postérieur au 26 décembre 2021. L'efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 au cours de cette période a été examinée pour tous les vaccins à ARNm, par spécialité de vaccin (BNT162b2 mRNA (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna)) et en fonction du temps écoulé depuis la dose de rappel. Dans une analyse de sensibilité, nous avons restreint l'analyse aux sujets âgés de plus de 30 ans étant donné que le vaccin de Moderna (demi-dose) n'était pas recommandé pour les moins de 30 ans.<sup>13</sup> Dans toutes les analyses, l'efficacité du vaccin a été estimée par la formule  $(1 - \text{Hazard Ratio [HR]}) \times 100$ , la limite inférieure à 95 % de son intervalle de confiance (IC) par  $(1 - \text{borne supérieure de l'IC95\% du HR}) \times 100$  et sa limite supérieure à 95 % comme  $(1 - \text{borne inférieure de l'IC95\% du HR}) \times 100$ .<sup>20</sup>

## Résultats

### *Population d'étude*

Au total, 37 258 768 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu deux doses d'un vaccin contre la COVID-19, n'ayant pas été infectés ni hospitalisés pour COVID-19 dans les deux mois précédant le début de l'étude et n'ayant pas reçu une troisième dose de vaccin avant le 15 septembre 2021, ont été inclus avec un suivi moyen de 138 jours (Figure 1). Les sujets ayant reçu une dose de rappel avant le 15 septembre 2021, exclus de l'étude, souffraient davantage de cancers (10,8% vs 2,6%) de maladies auto-immunes (8,6 vs 2,1%) et étaient plus souvent dialysés ou transplantés rénaux (8,4% vs 0,1%) (Annexe Table A1). Parmi les sujets inclus, 29 930 368 (80%) ont reçu une troisième dose (dose de rappel) par un vaccin à ARNm entre le 15 septembre 2021 et le 31 janvier 2022 avec un délai moyen entre l'inclusion et la troisième dose de 90.2 jours. L'âge moyen de tous les sujets inclus était de 52,1 ans (Table 1). Les personnes ayant reçu une dose de rappel étaient plus âgées (54,8 vs 40,9 ans), plus souvent des femmes (53,3% vs 48,9%), habitaient des communes légèrement plus favorisées sur le plan socioéconomique (indice de défavorisation 1er quintile (moins défavorisé) : 20.8 % vs 20.1 %) et avaient plus de comorbidités que les sujets qui n'avaient pas reçu de dose de rappel (Table 2). Des disparités régionales existaient avec des taux de vaccination par rappel après un schéma deux doses plus élevés en Bretagne (84,3%), Normandie (83,8%), Centre-Val de Loire (83,4%), Nouvelle-Aquitaine (82,8%), et des taux plus faibles en Ile-de-France (75,9%), Auvergne-Rhône-Alpes (78,2%) et en Provence-Alpes-Côte d'Azur (78,8%). Les départements d'Outre-mer présentaient quant à eux des taux de vaccination par rappel beaucoup plus faibles (variant de 45,2% (Mayotte) à 70,6% (La Réunion)) (Figure 2).

### *Caractéristiques de la vaccination*

Plus de 75% des doses de rappel reçues au cours de la période d'étude ont été administrées en décembre ou janvier (Table 3). Parmi les deux vaccins à ARNm, le BNT162b2 mRNA (Pfizer) était le plus utilisé (70%). Le vaccin de Moderna a essentiellement été administré à partir de décembre (Figure 4). Le BNT162b2 mRNA (Pfizer) était surtout utilisé chez les sujets âgés de 18 à 29 ans et chez les sujets de plus de 70 ans. Le mRNA-1273 (Moderna) était quant à lui le plus souvent administré chez les sujets âgés de 30 à 59 ans (Table 3). La durée entre la deuxième dose et la dose de rappel était de 4 à 8 mois dans 95% des cas, avec

une médiane de 6 mois. Trois quarts des sujets (76,8%) avaient reçu préalablement un schéma vaccinal complet par deux doses de Pfizer, 10% avaient reçu deux doses de Moderna et 10% deux doses d'AstraZeneca. Certains sujets (2,5%) avaient eu des schémas de vaccination dose 1 et dose 2 hétérologues avec le plus souvent une première dose du vaccin d'AstraZeneca suivie d'une deuxième dose de vaccin à base d'ARNm (Table 3).

#### *Circulation des différents variants du SARS-CoV-2*

Le nombre journalier d'infections par le SARS-CoV-2 parmi les sujets inclus a augmenté fortement à partir de fin décembre 2021 pour atteindre un pic au 24 janvier 2022, avec plus de quatre millions de nouveaux cas sur la période totale de l'étude (Figure 2). Dans la Table 4, est renseigné le résultat des tests criblés parmi lesquels un variant a été détecté. Le criblage repose sur une stratégie qui cible une combinaison de mutations permettant de suspecter plus précisément les variants circulant au niveau du territoire.<sup>19,21</sup> Les résultats de criblage, renseignés dans SI-DEP, montrent que les variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) étaient les principaux variants circulant durant la période de l'étude. Au niveau de la première sous période allant du 15 septembre au 1<sup>er</sup> décembre 2021, le variant Delta était largement dominant (99.9%). En décembre, les deux variants coexistaient avec une prédominance de Delta (76% vs 24% pour Omicron). Dans la dernière sous période de l'étude, allant du 26 décembre 2021 au 31 janvier 2022, le variant Omicron était devenu très majoritaire et détecté pour plus de 94% des tests positifs criblés (Table 4).

#### *Efficacité de la dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19*

Au cours de la période totale de l'étude, 27 718 hospitalisations pour COVID-19 sont survenues parmi les sujets inclus avec une fréquence en constante augmentation à partir du mois d'octobre (Figure 3); 17 808 hospitalisations sont survenues dans le groupe sans rappel et 9 910 dans le groupe rappel (Table 5). Le hazard ratio ajusté du risque d'hospitalisation pour COVID-19 dans le groupe rappel comparé au groupe non rappel était de 0,17 (Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0,16 – 0,17), soit une efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 de 83% (IC 95% : 83% - 84%) (Table 5). Une efficacité similaire était observée dans l'analyse de sensibilité consistant à censurer les sujets 1 mois après la survenue d'une infection par le SARS-CoV-2 (Table A2 de l'annexe). Cette efficacité semblait augmenter au-delà de 14

jours après la dose de rappel. Elle était plus élevée dans les 1 à 2 mois suivant l'injection (89% (IC 95% : 88% - 89%)) et diminuait ensuite dans les mois qui suivaient pour atteindre 78 % (IC 95% : 76% - 80%) au-delà de 4 mois post-rappel (Table 5).

L'efficacité de la dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 était légèrement plus faible dans la période pendant laquelle le variant Omicron était prédominant que dans la période où le variant Delta était le plus présent. L'efficacité de la dose de rappel était de 85% (IC 95% : 83% - 86%) pendant la période où le variant Delta était prédominant et de 81% (IC 95% : 80% - 82%) pendant la période où le variant Omicron était prédominant (Table 6). Dans la sous période allant du 2 au 25 décembre (période pendant laquelle les deux variants circulaient), l'efficacité de 86% (IC 95% : 85% - 87%) était comparable à l'efficacité de la période où Delta prédominait (Table 6).

Durant la période à prédominance Omicron, l'efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 de la dose de rappel était de 81% (IC 95 % : 80% - 82%) pour le BNT162b2 mRNA (Pfizer) et de 85% (IC 95 % : 84% - 86%) pour le vaccin mRNA-1273 (Moderna) (Table 7). Dans l'analyse de sensibilité portant sur les sujets âgés de plus de 30 ans les mêmes estimations d'efficacité par spécialité de vaccins étaient retrouvées (Table A3 de l'annexe). A partir du 14<sup>ème</sup> jour après la dose de rappel, l'efficacité globale de la première dose de rappel par un vaccin à ARNm vis-à-vis du risque d'hospitalisation était de 82% (IC 95% : 81% - 83%) ; cette protection semblait décliner passant à 78% (IC 95% : 76% - 79%), chez les sujets ayant reçu leur dose de rappel depuis plus de deux mois avant le début de la période Omicron, et à 72% (IC 95% : 69% - 74%) au-delà de 3 mois post rappel (Table 7).

## **Synthèse et interprétations**

Dans cette étude à large échelle portant sur toute la population française, nous avons estimé l'efficacité d'une troisième dose (première dose de rappel) d'un vaccin à ARNm pour réduire le risque d'hospitalisation due au COVID-19 dans une période prédominée par les deux variants Delta et Omicron. L'administration supplémentaire d'une 3<sup>e</sup> dose par un vaccin à ARNm, par rapport à la réception uniquement de deux doses d'un vaccin anti-COVID-19 au moins trois mois auparavant, a été estimée efficace à 83% (IC à 95 % 83-84) dans la prévention de l'hospitalisation liée au COVID-19. Cette efficacité globale, s'étendant sur toute la période de l'étude, était plus élevée (89% (IC à 95 % 88-89)) dans les 2 mois suivant

la dose de rappel et s'estompait légèrement ensuite (78% au-delà de 4 mois). Notre estimation de l'efficacité spécifique à la période de prédominance d'Omicron de 81% (IC à 95 % 80–82)) était quant à elle légèrement inférieure à celle de la période de prédominance de Delta (85% (IC à 95 % 83–86)). Ces données montrent l'efficacité de la dose de rappel par un vaccin à ARNm contre l'hospitalisation due au variant Omicron, tout en suggérant que cette protection est susceptible de diminuer au cours du temps. Plus précisément, 3 à 4 mois après avoir reçu la dose de rappel, l'efficacité dans la période Omicron passait à 72% (IC à 95 % 69–74). Enfin, l'administration d'une dose de rappel par l'ARNm-1273 (Moderna) semblait être légèrement plus efficace contre le risque d'hospitalisation (85% (IC à 95% 84-86)) que le BNT162b2 mRNA (Pfizer) (81% (IC à 95% 80-82)).

Les études suggérant que l'efficacité du vaccin diminuait avec le temps chez les adultes après un schéma vaccinal complet à deux doses (de 93% [85-97] 14 jours post injection à 53% [39-65] après 4 mois pour l'infection)<sup>11</sup> ont contribué à recommander dès septembre 2021 l'administration d'une dose de rappel au sein de la population générale en France.<sup>22 23 24</sup> Les résultats rapportés ici montrent que la protection vaccinale contre l'hospitalisation pour COVID-19 augmente rapidement après une telle dose de rappel. Nos estimations de l'efficacité de la dose de rappel contre l'hospitalisation due au variant Delta du COVID-19 sont cohérentes avec les estimations précédemment rapportées dans d'autres pays par des études basées sur d'autres designs et des périodes différentes (81,0 % à 97 %).<sup>11 12 25</sup> Nos estimations montrent également une efficacité élevée de la dose de rappel contre le risque d'hospitalisation dans la période où Omicron était majoritaire. Le variant Omicron présente un grand nombre de mutations (> 30 mutations), dont certaines très préoccupantes, associées à une transmissibilité accrue et une capacité d'évasion immunitaire.<sup>26</sup> Ainsi, entre décembre 2021 et janvier 2022, la propagation du variant Omicron du SARS-CoV-2 a entraîné les taux les plus élevés d'infections dues au COVID-19 jamais atteints auparavant lors de la pandémie. Des études préliminaires avaient montré que les niveaux de neutralisation du variant Omicron après trois doses étaient plus faibles que ceux observés pour les variants précédents notamment le variant Delta (B.1.617.2).<sup>7 8 9 10</sup> Cependant, nos estimations suggèrent que même si la protection contre l'hospitalisation pour COVID-19 conférée par la dose de rappel est légèrement moindre durant la période à prédominance Omicron par rapport à la période Delta, celle-ci reste élevée. D'autres études

observationnelles avaient également rapporté une protection plus faible des vaccins à ARNm contre le variant Omicron par rapport au variant Delta.<sup>11 27</sup>

La diminution de la protection de la dose de rappel au cours du temps écoulé depuis la vaccination est comparable à celle observée dans d'autres études faisant également état d'une protection décroissante de la dose de rappel.<sup>24 28 29</sup> Ainsi, au vu de ces premières données, il sera important de surveiller la durée de l'efficacité conférée par la dose de rappel et d'évaluer si elle diminue de la même manière que celle des deux premières doses, nécessitant ainsi des doses de rappel supplémentaires dans le futur afin d'optimiser la protection.

Les sujets ayant reçu du Moderna en dose de rappel ont reçu une formulation à plus faible dose (demi-dose) de mRNA-1327 par rapport à la primo-vaccination. Les données observationnelles sur l'efficacité avec ce dosage sont limitées, mais des données récentes suggèrent qu'au cours de la période Delta, la primo-vaccination par ARNm-1273 aurait été plus protectrice contre l'infection<sup>30 31 32</sup> et l'hospitalisation<sup>33</sup> que la vaccination par BNT162b2. Les résultats présentés dans ce rapport suggèrent que, pour le rappel, la demi-dose de mRNA-1327 aurait une efficacité identique voire légèrement supérieure à la dose complète de Pfizer. Une meilleure compréhension de ces différences est nécessaire pour orienter les recommandations spécifiques aux produits.

Afin de prendre en compte l'immunité induite par l'infection chez les individus vaccinés et non vaccinés<sup>34</sup>, dans nos analyses nous avons inclus uniquement les sujets sans infection dans les deux mois précédant le début de l'étude. De plus, dans une analyse de sensibilité nous avons censuré les sujets infectés par le COVID-19 au cours du suivi un mois après leur infection. Ceci nous a permis de limiter le biais dû à l'immunité induite par l'infection dans notre estimation de la protection fournie par la vaccination par la dose de rappel : dans la mesure où les cas d'infection par le SARS-CoV-2 était plus fréquents en fin de période d'étude et la non censure des personnes infectées au cours du suivi dans l'analyse principale avait peu d'impact sur les estimations, un tel biais est probablement limité.

Au final, il est à noter que les données, fournies dans ce présent rapport, portent uniquement sur les formes graves de COVID-19 et non sur l'efficacité contre l'infection par le SARS-CoV-2. De plus, notre période d'étude couvre les deux mois de décembre et de janvier pendant lesquels les sous-lignées BA.1 et BA.2 du variant Omicron étaient majoritaire en France.<sup>35</sup> Actuellement, ce variant inclut cinq sous-

lignages : BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 et BA.5. Le premier sous-lignage ayant circulé est BA.1, remplacé au début de l'année 2022 par BA.2. Cependant, les sous-lignages BA.4 et BA.5, identifiés début avril 2022, progressent depuis mai (respectivement 1% et 18%).<sup>36</sup> Il est donc nécessaire de continuer à évaluer l'efficacité de la dose de rappel vis-à-vis de l'hospitalisation par ces variants classés actuellement comme variants à suivre.

## **Conclusion**

La dose de rappel (par vaccin à ARNm) était associée à une protection accrue contre les hospitalisations pour COVID-19 parmi les sujets préalablement vaccinés par deux doses d'un vaccin anti-COVID-19. L'évaluation de cette association entre la vaccination par une troisième dose d'un vaccin à ARNm et l'hospitalisation pour SARS-CoV-2, en examinant séparément l'efficacité en fonction du temps écoulé depuis la première dose de rappel et des variants émergents, peuvent éclairer les recommandations concernant l'administration des doses de rappel, les formulations de vaccins spécifiques aux variants et d'autres mesures d'atténuation de la pandémie.

## Tables

**Table 1** Description des caractéristiques sociodémographiques des sujets inclus jusqu'au 31 Janvier 2022

Caractéristiques n (%)	Sujets avec rappel (N = 29 930 368)	Sujets sans rappel (N = 7 328 400)	Total (N = 37 258 768)
<b>Age moyen (ET)</b>	54,8 (18,9)	40,9 (16,5)	52,1 (19,3)
<b>Age médian [IQR]</b>	56 [40-70]	38 [28-51]	52 [36-67]
<b>Classe d'âge</b>			
18-29	3 628 184 (12,1)	2 118 108 (28,9)	5 746 292 (15,4)
30-39	3 484 473 (11,6)	1 727 366 (23,6)	5 211 839 (14,0)
40-49	4 465 114 (14,9)	1 463 989 (20,0)	5 929 103 (15,9)
50-59	5 376 866 (18,0)	1 018 222 (13,9)	6 395 088 (17,2)
60-69	5 464 012 (18,3)	534 791 (7,3)	5 998 803 (16,1)
70-79	4 615 865 (15,4)	261 194 (3,6)	4 877 059 (13,1)
>=80	2 895 854 (9,7)	204 730 (2,8)	3 100 584 (8,3)
<b>Sexe</b>			
Femmes	15 947 165 (53,3)	3 582 667 (48,9)	19 529 832 (52,4)
Hommes	13 983 203 (46,7)	3 745 733 (51,1)	17 728 936 (47,6)
<b>Indice de défavorisation (quintiles)</b>			
1 (Moins défavorisé)	6 229 420 (20,8)	1 473 758 (20,1)	7 703 178 (20,7)
2	5 999 026 (20,0)	1 470 239 (20,1)	7 469 265 (20,0)
3	5 918 107 (19,8)	1 420 820 (19,4)	7 338 927 (19,7)
4	5 795 167 (19,4)	1 358 997 (18,5)	7 154 164 (19,2)
5 (plus défavorisé)	5 266 602 (17,6)	1 347 874 (18,4)	6 614 476 (17,8)
Inconnu	722 046 (2,4)	256 712 (3,5)	978 758 (2,6)
<b>Régions</b>			
Ile-de-France	4 876 547 (16,3)	1 548 764 (21,1)	6 425 311 (17,2)
Centre-Val de Loire	1 276 205 (4,3)	253 336 (3,5)	1 529 541 (4,1)
Bourgogne-Franche-Comté	1 288 972 (4,3)	277 625 (3,8)	1 566 597 (4,2)
Normandie	1 693 013 (5,7)	327 491 (4,5)	2 020 504 (5,4)
Hauts-de-France	2 739 634 (9,2)	586 429 (8,0)	3 326 063 (8,9)
Grand Est	2 561 486 (8,6)	538 124 (7,3)	3 099 610 (8,3)
Pays de la Loire	1 918 758 (6,4)	432 196 (5,9)	2 350 954 (6,3)
Bretagne	1 786 004 (6,0)	332 147 (4,5)	2 118 151 (5,7)
Nouvelle-Aquitaine	3 056 366 (10,2)	634 598 (8,7)	3 690 964 (9,9)
Occitanie	2 698 734 (9,0)	664 882 (9,1)	3 363 616 (9,0)
Auvergne-Rhône-Alpes	3 444 608 (11,5)	957 634 (13,1)	4 402 242 (11,8)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 053 063 (6,9)	553 750 (7,6)	2 606 813 (7,0)
Corse	132 362 (0,4)	31 566 (0,4)	163 928 (0,4)
<b>Départements d'Outre-mer</b>			
Guadeloupe	51 641 (0,2)	25 781 (0,4)	77 422 (0,2)
Martinique	55 151 (0,2)	21 752 (0,3)	76 903 (0,2)
Guyane	23 725 (0,1)	14 096 (0,2)	37 821 (0,1)
La Réunion	250 316 (0,8)	104 350 (1,4)	354 666 (1,0)
Mayotte	12 958 (0,0)	15 681 (0,2)	28 639 (0,1)

**Table 2** Description des comorbidités des sujets à l'inclusion

Comorbidités n (%)	Sujets avec rappel (N = 29 930 368)	Sujets sans rappel (N = 7 328 400)	Total (N = 37 258 768)
<b>Maladies métaboliques</b>	6 246 622 (20,9)	593 198 (8,1)	6 839 820 (18,4)
Obésité	502 017 (1,7)	92 725 (1,3)	594 742 (1,6)
Diabète	2 464 746 (8,2)	280 766 (3,8)	2 745 512 (7,4)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	4 837 346 (16,2)	358 083 (4,9)	5 195 429 (13,9)
Maladies métaboliques héréditaires	63 581 (0,2)	7 843 (0,1)	71 424 (0,2)
<b>Maladies cardiovasculaires</b>	8 978 027 (30,0)	841 571 (11,5)	9 819 598 (26,4)
Hypertension	8 212 081 (27,4)	746 571 (10,2)	8 958 652 (24,0)
Maladies coronariennes	1 318 203 (4,4)	111 754 (1,5)	1 429 957 (3,8)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	402 191 (1,3)	38 526 (0,5)	440 717 (1,2)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	1 423 877 (4,8)	131 269 (1,8)	1 555 146 (4,2)
Insuffisance cardiaque	377 899 (1,3)	45 165 (0,6)	423 064 (1,1)
Valvulopathies	396 897 (1,3)	37 450 (0,5)	434 347 (1,2)
AVC	525 826 (1,8)	56 116 (0,8)	581 942 (1,6)
Embolie pulmonaire	92 058 (0,3)	10 598 (0,1)	102 656 (0,3)
<b>Maladies respiratoires</b>	1 818 413 (6,1)	272 701 (3,7)	2 091 114 (5,6)
Maladies respiratoires	1 815 055 (6,1)	272 114 (3,7)	2 087 169 (5,6)
Mucoviscidose	3 358 (0,0)	587 (0,0)	3 945 (0,0)
<b>Cancers actifs</b>	789 556 (2,6)	82 284 (1,1)	871 840 (2,3)
Cancer poumon	38 476 (0,1)	5 253 (0,1)	43 729 (0,1)
Cancer prostate	132 949 (0,4)	9 602 (0,1)	142 551 (0,4)
Cancer sein	141 350 (0,5)	14 263 (0,2)	155 613 (0,4)
Cancer colon	75 551 (0,3)	8 229 (0,1)	83 780 (0,2)
<b>Cancers sous surveillance</b>	1 267 393 (4,2)	107 365 (1,5)	1 374 758 (3,7)
Cancer poumon	34 727 (0,1)	2 804 (0,0)	37 531 (0,1)
Cancer prostate	218 394 (0,7)	12 359 (0,2)	230 753 (0,6)
Cancer sein	334 785 (1,1)	26 562 (0,4)	361 347 (1,0)
Cancer colon	146 222 (0,5)	11 246 (0,2)	157 468 (0,4)
<b>Maladies auto-immunes inflammatoires</b>	618 449 (2,1)	95 075 (1,3)	713 524 (1,9)
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	150 062 (0,5)	29 157 (0,4)	179 219 (0,5)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	179 859 (0,6)	19 883 (0,3)	199 742 (0,5)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	135 919 (0,5)	20 929 (0,3)	156 848 (0,4)
Psoriasis	180 290 (0,6)	29 068 (0,4)	209 358 (0,6)
<b>Maladies psychologiques et neurodégénératives</b>	3 497 707 (11,7)	511 629 (7,0)	4 009 336 (10,8)
Trisomie 21	15 561 (0,1)	1 781 (0,0)	17 342 (0,0)
Troubles névrotiques et de l'humeur (antidépresseurs)	2 713 022 (9,1)	382 434 (5,2)	3 095 456 (8,3)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	316 494 (1,1)	35 447 (0,5)	351 941 (0,9)
Epilepsie	152 533 (0,5)	29 851 (0,4)	182 384 (0,5)
Myopathie or myasthénie	24 747 (0,1)	3 631 (0,0)	28 378 (0,1)
Paraplégie	48 687 (0,2)	7 367 (0,1)	56 054 (0,2)
Maladie de Parkinson	162 709 (0,5)	14 744 (0,2)	177 453 (0,5)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	27 414 (0,1)	7 640 (0,1)	35 054 (0,1)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	405 757 (1,4)	79 246 (1,1)	485 003 (1,3)
Déficiência mentale	62 501 (0,2)	8 637 (0,1)	71 138 (0,2)
Sclérose en plaques	62 032 (0,2)	9 985 (0,1)	72 017 (0,2)
<b>Dialyse et transplantation</b>	21 176 (0,1)	6 752 (0,1)	27 928 (0,1)
Dialyse chronique	10 993 (0,0)	2 822 (0,0)	13 815 (0,0)
Transplantation cardiaque	263 (0,0)	105 (0,0)	368 (0,0)
Transplantation hépatique	986 (0,0)	301 (0,0)	1 287 (0,0)

Transplantation du poumon	243 (0,0)	122 (0,0)	365 (0,0)
Transplantation rénale	8 804 (0,0)	3 451 (0,0)	12 255 (0,0)
<b>Autres pathologies</b>			
Tabagisme	1 546 378 (5,2)	339 361 (4,6)	1 885 739 (5,1)
Troubles liés à l'usage de l'alcool	373 108 (1,2)	88 271 (1,2)	461 379 (1,2)
Infection au VIH	79 063 (0,3)	18 784 (0,3)	97 847 (0,3)

---

**Table 3** Description des caractéristiques de la vaccination suivant la spécialité du vaccin à ARNm administré comme dose de rappel

Caractéristiques de vaccination	BNT162b2 mRNA (Pfizer) (N = 20 670 799)	mRNA-1273 (Moderna) (N = 9 259 569)	Total (N = 29 930 368)
<b>Age moyen (ET)</b>	55,5 (20,6)	53,3 (14,3)	54,8 (18,9)
<b>Age médian [IQR]</b>	58 [39-72]	52 [42-63]	56 [40-70]
<b>Classe d'âge</b>			
18-29	3 580 369 (17,3)	47 815 (0,5)	3 628 184 (12,1)
30-39	1 759 132 (8,5)	1 725 341 (18,6)	3 484 473 (11,6)
40-49	2 264 609 (11,0)	2 200 505 (23,8)	4 465 114 (14,9)
50-59	3 080 949 (14,9)	2 295 917 (24,8)	5 376 866 (18,0)
60-69	3 762 606 (18,2)	1 701 406 (18,4)	5 464 012 (18,3)
70-79	3 781 337 (18,3)	834 528 (9,0)	4 615 865 (15,4)
>=80	2 441 797 (11,8)	454 057 (4,9)	2 895 854 (9,7)
<b>Durée entre dose 2 et dose de rappel</b>			
[3-4]mois	72 346 (0,3)	51 949 (0,6)	124 295 (0,4)
[4-6]mois	7 955 303 (38,5)	5 054 736 (54,6)	13 010 039 (43,5)
[6-8]mois	11 423 573 (55,3)	3 919 761 (42,3)	15 343 334 (51,3)
[8-10]mois	1 120 087 (5,4)	196 684 (2,1)	1 316 771 (4,4)
>=10 mois	99 490 (0,5)	36 439 (0,4)	135 929 (0,5)
<b>Mois d'injection de la dose de rappel</b>			
15 au 30 septembre 2021	584 346 (2,8)	87 806 (0,9)	672 152 (2,2)
Octobre 2021	1 643 526 (8,0)	153 395 (1,7)	1 796 921 (6,0)
Novembre 2021	4 410 838 (21,3)	181 395 (2,0)	4 592 233 (15,3)
Décembre 2021	9 171 368 (44,4)	4 757 814 (51,4)	13 929 182 (46,5)
Janvier 2022	4 860 721 (23,5)	4 079 159 (44,1)	8 939 880 (29,9)
<b>Schéma vaccinal dose 1 - dose 2</b>			
<b>Schéma dose 1 et dose 2 homologues</b>			
PFIZER-PFIZER	16 588 495 (80,3)	6 404 939 (69,2)	22 993 434 (76,8)
MODERNA-MODERNA	1 546 136 (7,5)	1 515 375 (16,4)	3 061 511 (10,2)
ASTRAZENECA-ASTRAZENECA	2 015 921 (9,8)	1 117 743 (12,1)	3 133 664 (10,5)
<b>Schéma dose 1 et dose 2 hétérologues</b>			
ASTRAZENECA-PFIZER	395 531 (1,9)	116 034 (1,3)	511 565 (1,7)
ASTRAZENECA-MODERNA	91 460 (0,4)	73 054 (0,8)	164 514 (0,5)
MODERNA-PFIZER	18 419 (0,1)	14 292 (0,2)	32 711 (0,1)
PFIZER-MODERNA	8 863 (0,0)	7 494 (0,1)	16 357 (0,1)
JANSSEN-MODERNA	3 413 (0,0)	8 345 (0,1)	11 758 (0,0)
JANSSEN-PFIZER	1 396 (0,0)	1 319 (0,0)	2 715 (0,0)
Autres	1 137 (0,0)	912 (0,0)	2 049 (0,0)

**Table 4** Variants du SARS-CoV-2 circulant par sous période parmi les 37 258 768 individus inclus dans l'étude

	Sous-périodes			Période totale
	15 Septembre au 01 Décembre 2021	02 Décembre au 25 Décembre 2021	26 Décembre 2021 au 31 Janvier 2022	
<b>Infections au SARS-CoV-2 <sup>a</sup></b>	297 561	498 580	3 372 832	4 168 973
<b>Nombre de tests RT-PCR de criblage ayant détecté la présence d'un ou des variants préoccupants recherchés <sup>b</sup></b>	54 641	94 292	446 999	595 932
<b>Variants détectés n(%) <sup>c</sup></b>				
Alpha (B.1.1.1.7)	6 (0,0)	80 (0,1)	266 (0,1)	352 (0,1)
Beta (B.1.351)	13 (0,0)	15 (0,0)	132 (0,0)	160 (0,0)
Delta (B.1.617.2)	54 622 (99,9)	71 715 (76,1)	25 889 (5,8)	152 226 (25,5)
Omicron (B.1.1.529)	–	22 482 (23,8)	420 712 (94,1)	443 194 (74,4)

<sup>a</sup> Source de données : SI-DEP (version disponible dans le SNDS le 06/02/2022)

<sup>b</sup> Ce nombre n'inclue pas les tests criblés avec des résultats non interprétables ou non conclusifs

<sup>c</sup> L'identification des variants est basée sur les définitions utilisées par Santé Publique France (Documents « Construction d'indicateurs d'épidémiologiques à partir du Système d'information de dépistage (SI-DEP) : Indicateurs sur les mutations » datées du 01/07/2021 et du 06/01/2022)

**Table 5** Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel par vaccins à ARNm sur la période totale de l'étude et par durée depuis la dose de rappel

	Groupes avec/sans rappel	Nombre d'hospitalisations pour COVID-19	Suivi moyen en jours (ET)*	Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge IC 95%	Hazard Ratio (HR) ajusté IC 95%**	Efficacité contre l'hospitalisation pour COVID-19 (%) IC 95%
<b>Période totale</b>						
15 Septembre 2021 au 31 Janvier 2022	Sans rappel	17 808	99,3 (31,5)	1	1	–
	Rappel	9 910	47,8 (27,5)	0,20 (0,19-0,20)	0,17 (0,16-0,17)	<b>83% (83%-84%)</b>
<b>Par durée depuis la dose de rappel jusqu'à la fin du suivi</b>						
	Sans Rappel	17 808	99,3 (31,5)	1	1	–
	0-6 jours	1 014	6,9 (0,7)	0,33 (0,31-0,35)	0,31 (0,29-0,33)	<b>69% (67%-71%)</b>
	7-13 jours	1 182	6,8 (0,9)	0,34 (0,32-0,36)	0,31 (0,29-0,33)	<b>69% (67%-71%)</b>
	14-30 jours	1 471	14,1 (3,9)	0,16 (0,15-0,17)	0,14 (0,13-0,15)	<b>86% (85%-87%)</b>
	]1-2] mois	2 609	21,2 (9,0)	0,14 (0,13-0,15)	0,11 (0,11-0,12)	<b>89% (88%-89%)</b>
	]2-3] mois	1 825	16,4 (11,6)	0,16 (0,16-0,17)	0,12 (0,11-0,12)	<b>88% (88%-89%)</b>
	]3-4] mois	1 398	18,6 (10,1)	0,22 (0,21-0,23)	0,15 (0,14-0,16)	<b>85% (84%-86%)</b>
	> 4 mois	411	8,9 (4,9)	0,33 (0,30-0,37)	0,22 (0,20-0,25)	<b>78% (76%-80%)</b>

ET : Ecart type ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

\* Le suivi moyen par durée depuis la vaccination correspond au suivi moyen à l'intérieur de chaque intervalle

\*\* Ajustement sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tables 1 et 2 ainsi que sur la durée entre la dose 2 et le début de l'étude

**Table 6** Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel au niveau des trois sous périodes

<b>Sous périodes</b>	<b>Groupes avec/sans rappel</b>	<b>Nombre d'hospitalisations pour COVID-19 *</b>	<b>Suivi moyen en jours (ET)</b>	<b>Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge</b>	<b>Hazard Ratio (HR) ajusté IC 95% **</b>	<b>Efficacité contre l'hospitalisation pour COVID-19 (%) IC 95%</b>
15 Septembre au 1er Décembre 2021 (Variant Delta prédominant)	Rappel	601	25,5 (21,5)	0,21 (0,19-0,22)	0,15 (0,14-0,17)	<b>85% (83%-86%)</b>
	Sans rappel	6 611	72,0 (13,9)	1	1	–
02 Décembre au 25 Décembre 2021 (Les deux variants Delta et Omicron circulent)	Rappel	1 545	16,4 (7,2)	0,18 (0,17-0,19)	0,14 (0,13-0,15)	<b>86% (85%-87%)</b>
	Sans rappel	4 248	14,6 (9,7)	1	1	–
26 Décembre 2021 au 31 Janvier 2022 (Variant Omicron prédominant)	Rappel	7 518	30,5 (9,0)	0,20 (0,19-0,21)	0,19 (0,18-0,20)	<b>81% (80%-82%)</b>
	Sans rappel	6 081	11,0 (14,3)	1	1	–

ET : Ecart type ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

\* Pour chaque sous période les sujets ayant été hospitalisés pour COVID-19 ou testés positifs au SARS-CoV-2 avant la date de début de la sous période ont été exclus

\*\* Ajustement sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tables 1 et 2 ainsi que sur la durée entre la dose 2 et le début de l'étude

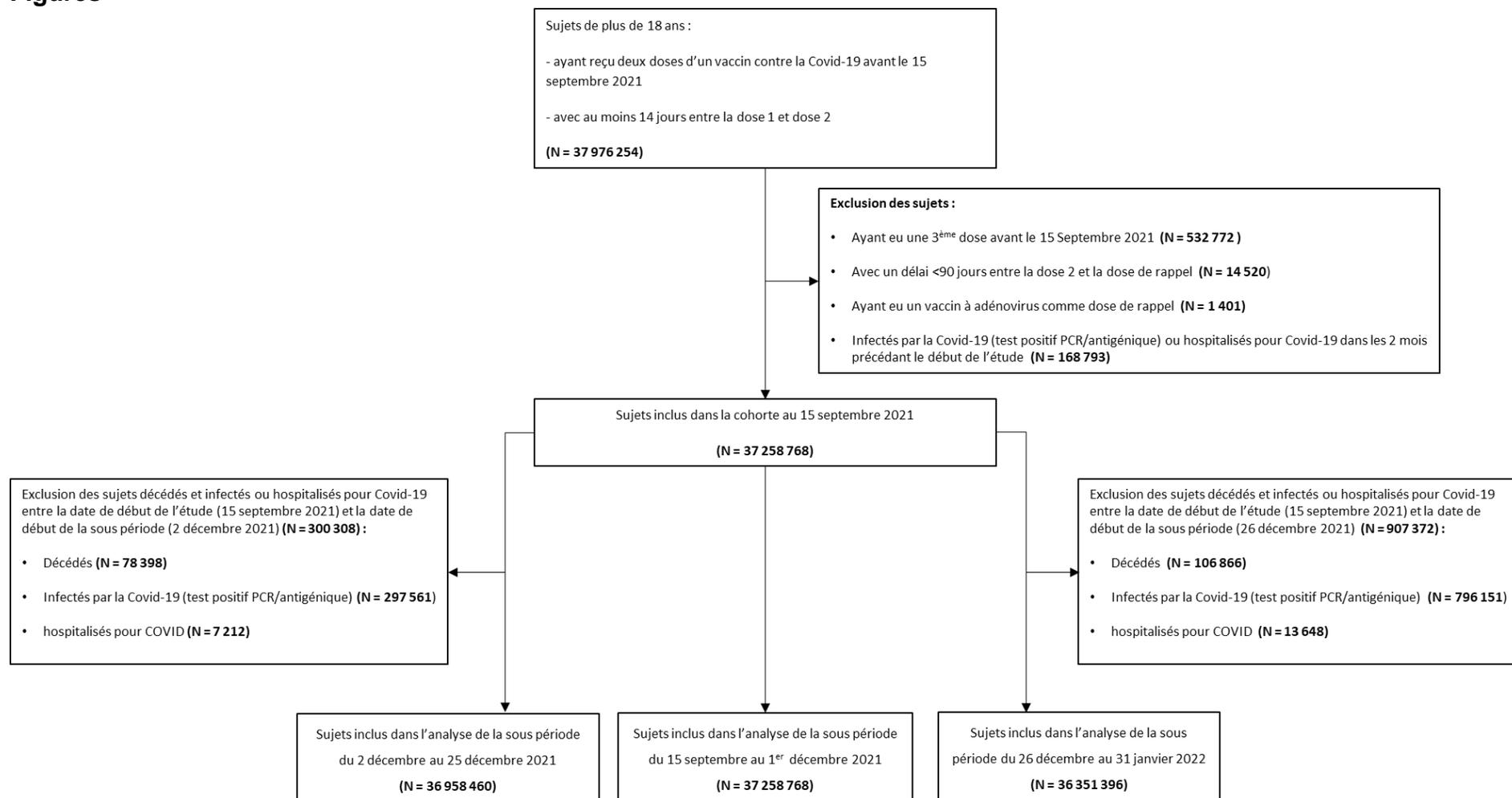
**Table 7** Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 pour tous vaccins, par spécialité de vaccin et par délai depuis la dose de rappel au niveau de la période à prédominance Omicron

	Sujets avec / sans rappel	Vaccins	N total	N (EVT)	Suivi moyen en jour (ET)	Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge IC 95%	Hazard Ratio (HR) ajusté IC 95% *	Efficacité contre l'hospitalisation pour COVID-19 (%) IC 95%
<b>Période à prédominance Omicron</b> (26 décembre 2021 au 31 janvier 2022)	Rappel	ARNm	18 898 731	6 221	36,0 (0,8)	0,18 (0,18-0,19)	0,19 (0,18-0,19)	81% (81%-82%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
	Rappel	Pfizer	14 705 423	5 400	36,0 (0,9)	0,19 (0,18-0,20)	0,19 (0,18-0,20)	81% (80%-82%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
	Rappel	Moderna	4 193 308	821	36,0 (0,9)	0,15 (0,14-0,16)	0,15 (0,14-0,17)	85% (84%-86%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
<b>Délai entre la date de rappel et le début de la période à prédominance Omicron (26 décembre 2021)</b>								
>= 7 jours	Rappel	ARNm	16 403 142	5 743	36,0 (0,9)	0,18 (0,17-0,19)	0,18 (0,17-0,19)	82% (81%-83%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
>= 14 jours	Rappel	ARNm	12 352 025	5 063	36,0 (1,0)	0,18 (0,17-0,19)	0,18 (0,18-0,19)	82% (81%-83%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
>= 1 mois	Rappel	ARNm	5 603 523	3 735	35,9 (1,3)	0,20 (0,19-0,21)	0,19 (0,19-0,20)	81% (80%-82%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
>= 2 mois	Rappel	ARNm	2 081 863	2 158	35,9 (1,7)	0,23 (0,22-0,25)	0,22 (0,21-0,24)	78% (76%-79%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–
3 à 4 mois	Rappel	ARNm	456 665	699	35,8 (2,2)	0,29 (0,27-0,32)	0,28 (0,26-0,31)	72% (69%-74%)
	Sans rappel		17 452 665	6 093	23,2 (12,3)	1	1	–

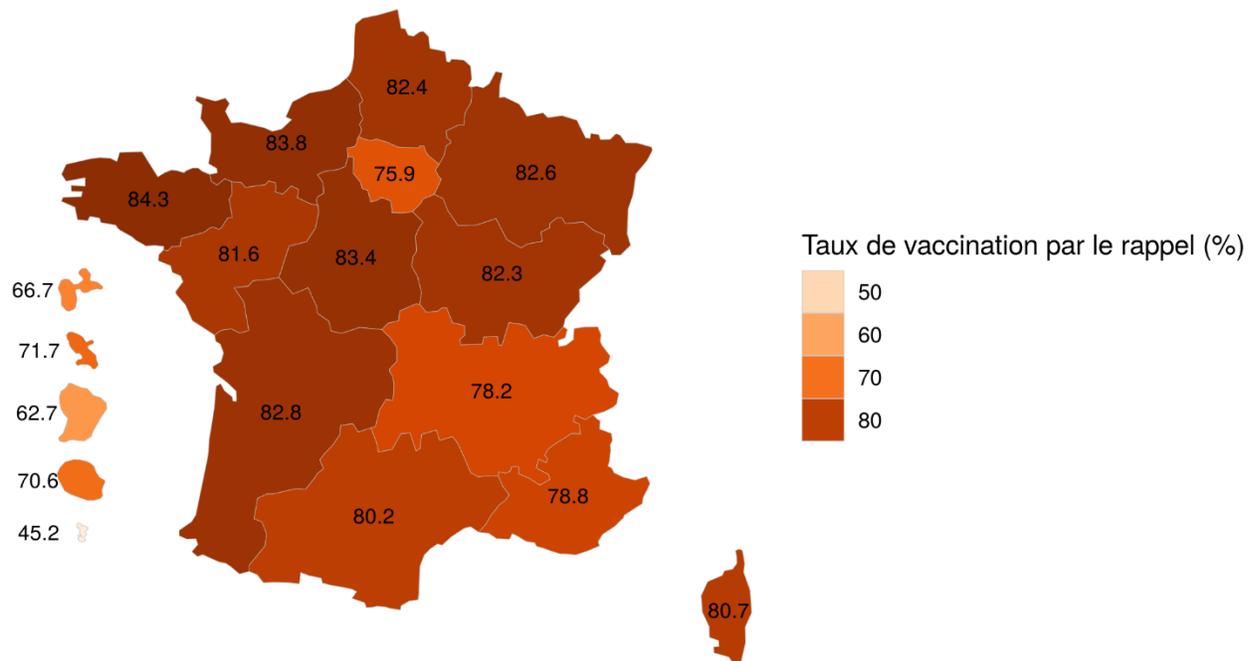
N total : Nombre de sujet total inclus ; N (EVT) : Nombre d'hospitalisations COVID-19 survenant dans chaque groupe ; ET : Ecart type ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

\* Ajustement sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tables 1 et 2 ainsi que sur la durée entre la dose 2 et le début de l'étude

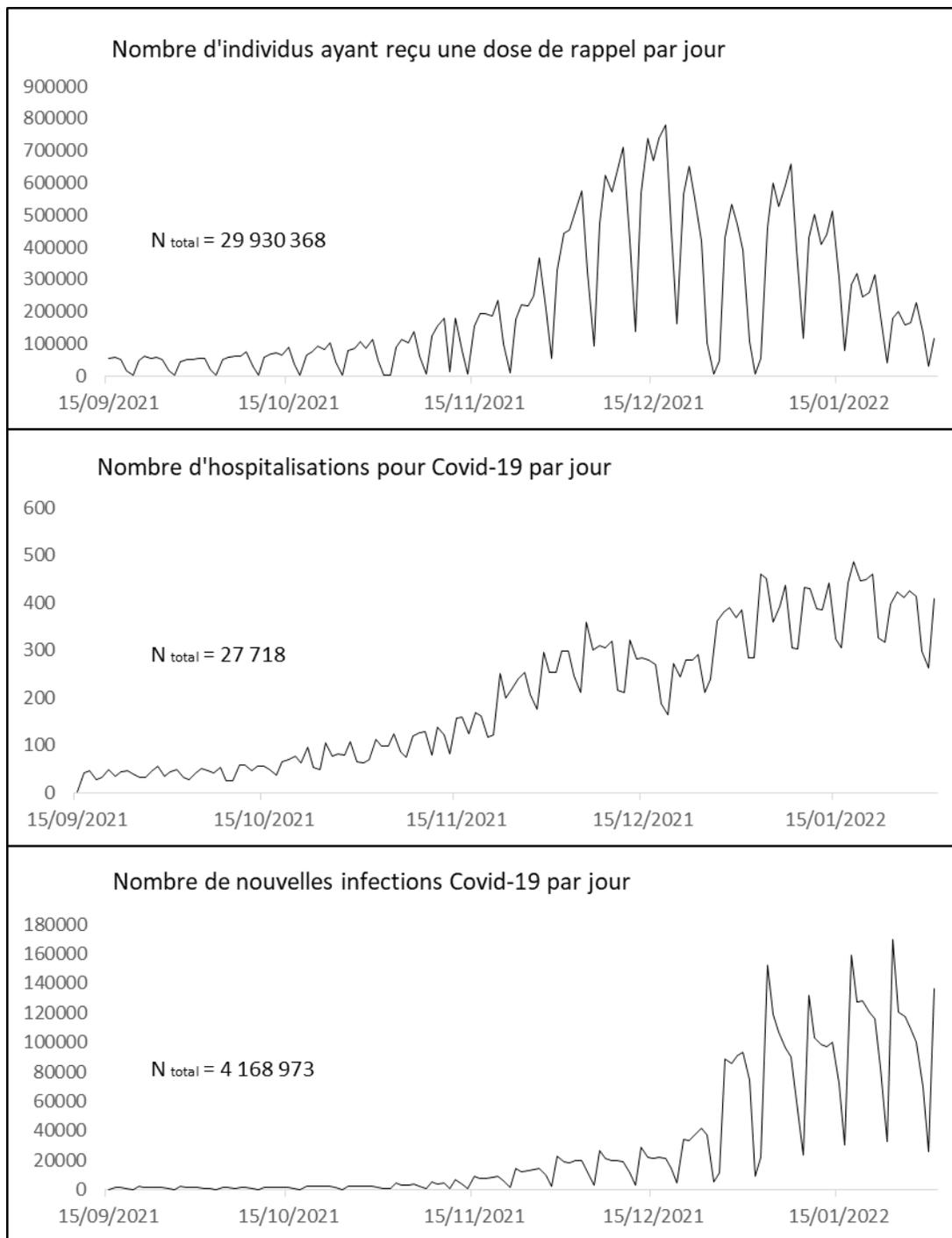
## Figures



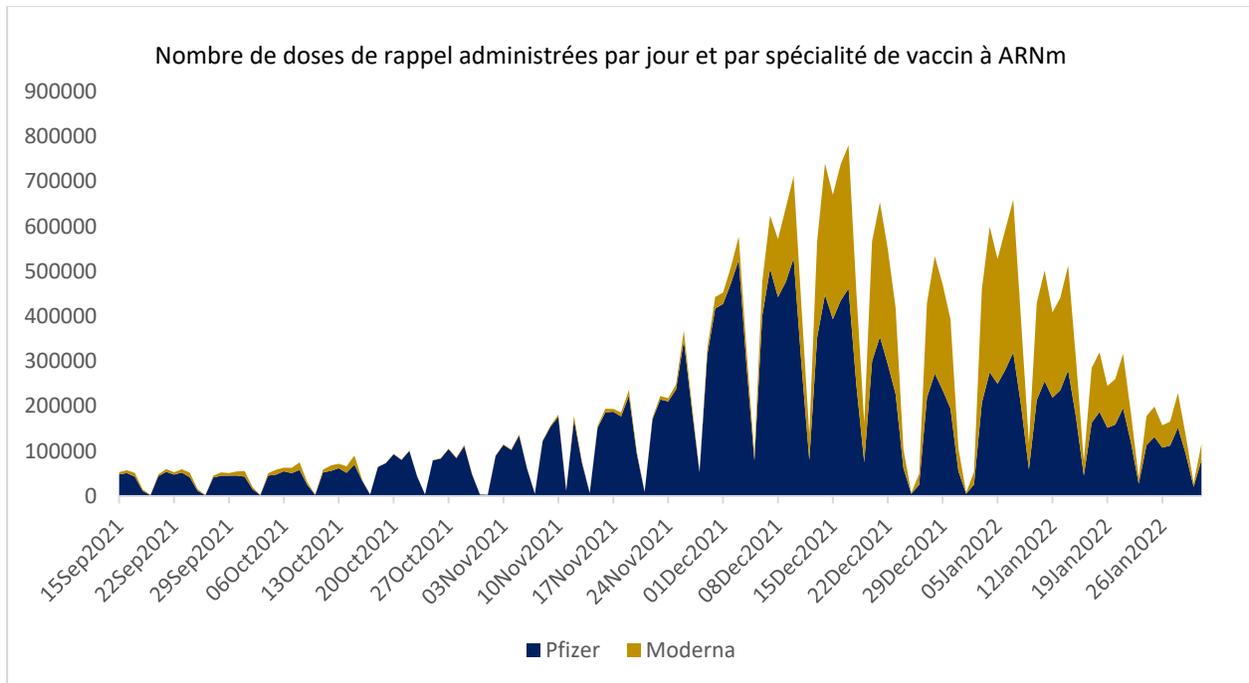
**Figure 1** Diagramme de flux des sujets éligibles inclus dans l'étude



**Figure 2** Répartition géographique des taux de vaccination par la dose de rappel (3<sup>ème</sup> dose) sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus, ayant préalablement reçu deux doses d'un vaccin contre la COVID-19



**Figure 3** Nombre d'infections COVID-19, d'hospitalisations pour COVID-19 et nombre d'individus ayant reçu une dose de rappel sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus inclus dans l'étude



**Figure 4** Nombre de doses de rappel administrées par jour par spécialité de vaccin à ARNm sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 parmi les 37 258 768 individus inclus l'étude

## Bibliographie

1. Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, 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*. 2022;40(3):414-417. doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.009
2. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1412-1423. doi:10.1056/NEJMoa2101765
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
4. Bouillon K, Baricault B, Botton J, et al. Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *BMJ Medicine*. 2022;1(1). doi:10.1136/bmjmed-2021-000104
5. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(19):1761-1773. doi:10.1056/NEJMoa2110345
6. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021;599(7883):114-119. doi:10.1038/s41586-021-03944-y
7. Cele S, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature*. 2022;602(7898):654-656. doi:10.1038/s41586-021-04387-1
8. Nemet I, Kliker L, Lustig Y, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(5):492-494. doi:10.1056/NEJMc2119358
9. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, et al. Plasma Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(6):599-601. doi:10.1056/NEJMc2119641
10. Muik A, Lui BG, Wallisch AK, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022;375(6581):678-680. doi:10.1126/science.abn7591
11. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, 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*. 2021;398(10309):1407-1416. doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8
12. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. 2021;398(10316):2093-2100. doi:10.1016/S0140-6736(21)02249-2
13. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX. Haute Autorité de Santé. Accessed June 14, 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax)
14. Krause PR, Fleming TR, Peto R, et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *The Lancet*. 2021;398(10308):1377-1380. doi:10.1016/S0140-6736(21)02046-8
15. Burckhardt RM, Dennehy JJ, Poon LLM, Saif LJ, Enquist LW. Are COVID-19 Vaccine Boosters Needed? The Science behind Boosters. *Journal of Virology*. 96(3):e01973-21. doi:10.1128/jvi.01973-21

16. Covid-19 : la HAS précise les populations éligibles à une dose de rappel de vaccin. Haute Autorité de Santé. Accessed June 14, 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin)
17. Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247461. doi:10.1371/journal.pone.0247461
18. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021;8. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100158
19. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. Accessed June 14, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
20. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1055-1068.
21. Construction d'indicateurs d'épidémiologiques à partir du Système d'information de dépistage (SI-DEP) : Indicateurs sur les mutations. Published online January 6, 2022.
22. Britton A, Fleming-Dutra KE, Shang N, et al. Association of COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection by Time Since Vaccination and Delta Variant Predominance. *JAMA*. 2022;327(11):1032-1041. doi:10.1001/jama.2022.2068
23. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(2):116-127. doi:10.1056/NEJMoa2116063
24. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022;386(4):340-350. doi:10.1056/NEJMoa2115481
25. Thompson MG. 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*. 2022;71. doi:10.15585/mmwr.mm7104e3
26. Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*. 2022;603(7902):679-686. doi:10.1038/s41586-022-04411-y
27. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022;327(7):639-651. doi:10.1001/jama.2022.0470
28. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, 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*. 2022;0(0). doi:10.1016/S2213-2600(22)00101-1
29. Ferdinands JM. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness 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*. 2022;71. doi:10.15585/mmwr.mm7107e2

30. Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(39):2100894. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894
31. Tabak YP, Sun X, Brennan TA, Chaguturu SK. Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Persons Tested in US Retail Locations, May 1 to August 7, 2021. *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2143346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43346
32. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med*. 2021;27(12):2136-2143. doi:10.1038/s41591-021-01583-4
33. Grannis SJ. Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19–Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70. doi:10.15585/mmwr.mm7037e2
34. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(13):1207-1220. doi:10.1056/NEJMoa2118691
35. Variant Omicron : que sait-on du sous-lignage BA.2 ? Accessed June 15, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/variant-omicron-que-sait-on-du-sous-lignage-ba.2>
36. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires. Published online May 18, 2022.

## Annexe Tables

**Table A 1** Description des sujets exclus ayant reçu une 3<sup>ème</sup> dose avant le 15 septembre 2021

Caractéristiques	Sujets vaccinés avec une 3 <sup>ème</sup> dose avant le 15 septembre (N=532 772)	Sujets vaccinés par une 3 <sup>ème</sup> dose entre le 15 Septembre et le 31 Janvier (N = 29 930 368)
<b>Age moyen (ET)</b>	73,7 (14,6)	54,8 (18,9)
<b>Age médian [IQR]</b>	77 [68 - 83]	56 [40-70]
<b>Classe d'âge</b>		
18-29	6 763 (1,3)	3 628 184 (12,1)
30-39	13 201 (2,5)	3 484 473 (11,6)
40-49	24 398 (4,6)	4 465 114 (14,9)
50-59	37 888 (7,2)	5 376 866 (18,0)
60-69	66 040 (12,5)	5 464 012 (18,3)
70-79	171 624 (32,4)	4 615 865 (15,4)
>=80	209 424 (39,6)	2 895 854 (9,7)
<b>Indice de défavorisation (quintiles)</b>		
1 (Moins défavorisé)	119 880 (22,6)	6 229 420 (20,8)
2	98 973 (18,7)	5 999 026 (20,0)
3	106 564 (20,1)	5 918 107 (19,8)
4	100 579 (19,0)	5 795 167 (19,4)
5 (plus défavorisé)	93 259 (17,6)	5 266 602 (17,6)
<b>Mois d'injection de la dose de rappel</b>		
Avril 2021	9 724 (1,8)	
Mai 2021	34 614 (6,5)	
Juin 2021	34 925 (6,6)	
Juillet 2021	41 298 (7,8)	
Aout 2021	51 209 (9,7)	
1 au 14 septembre 2021	357 499 (67,5)	
<b>Maladies métaboliques</b>		
Obésité	228 385 (43,1)	6 246 622 (20,9)
Diabète	9 552 (1,8)	502 017 (1,7)
Dyslipidémies et traitements hypolipémiants	89 276 (16,9)	2 464 746 (8,2)
Maladies métaboliques héréditaires ou amyloïdose	188 712 (35,7)	4 837 346 (16,2)
	2 736 (0,5)	63 581 (0,2)
<b>Maladies cardiovasculaires</b>		
Hypertension	341 936 (64,6)	8 978 027 (30,0)
Maladies coronariennes	304 274 (57,5)	8 212 081 (27,4)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	68 472 (12,9)	1 318 203 (4,4)
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	21 147 (4,0)	402 191 (1,3)
Insuffisance cardiaque	85 031 (16,1)	1 423 877 (4,8)
Valvulopathies	26 812 (5,1)	377 899 (1,3)
AVC	25 208 (4,8)	396 897 (1,3)
Embolie pulmonaire	25 067 (4,7)	525 826 (1,8)
	4 870 (0,9)	92 058 (0,3)

<b>Maladies respiratoires</b>	60 786 (11,5)	1 818 413 (6,1)
MALADIE_RESP	60 170 (11,4)	1 815 055 (6,1)
MUCOVISCIDOSE	616 (0,1)	3 358 (0,0)
<b>Cancers sous surveillance</b>	60 959 (11,5)	1 267 393 (4,2)
Autres cancers	31 251 (5,9)	593 398 (2,0)
Cancer poumon	1 966 (0,4)	34 727 (0,1)
Cancer prostate	13 189 (2,5)	218 394 (0,7)
Cancer sein	11 780 (2,2)	334 785 (1,1)
Cancer colon	6 666 (1,3)	146 222 (0,5)
<b>Cancers actifs</b>	57 426 (10,8)	789 556 (2,6)
Autres cancers	38 747 (7,3)	431 470 (1,4)
Cancer poumon	3 312 (0,6)	38 476 (0,1)
Cancer prostate	7 446 (1,4)	132 949 (0,4)
Cancer sein	6 493 (1,2)	141 350 (0,5)
Cancer colon	4 263 (0,8)	75 551 (0,3)
<b>Maladies auto-immunes inflammatoires</b>	45 447 (8,6)	618 449 (2,1)
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	17 526 (3,3)	150 062 (0,5)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	16 077 (3,0)	179 859 (0,6)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	9 748 (1,8)	135 919 (0,5)
Psoriasis	5 239 (1,0)	180 290 (0,6)
<b>Maladies psychologiques et neurodégénératives</b>	115 372 (21,8)	3 497 707 (11,7)
Trisomie 21	310 (0,1)	15 561 (0,1)
Troubles névrotiques et de l'humeur (antidépresseurs)	78 857 (14,9)	2 713 022 (9,1)
Démence (incluant la maladie d'Alzheimer)	25 873 (4,9)	316 494 (1,1)
Epilepsie	4 451 (0,8)	152 533 (0,5)
Myopathie or myasthénie	2 679 (0,5)	24 747 (0,1)
Paraplégie	2 373 (0,4)	48 687 (0,2)
Maladie de Parkinson	8 203 (1,5)	162 709 (0,5)
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	206 (0,0)	27 414 (0,1)
Troubles psychotiques, recours aux neuroleptiques	10 875 (2,1)	405 757 (1,4)
Déficience mentale	1 047 (0,2)	62 501 (0,2)
Sclérose en plaques	8 442 (1,6)	62 032 (0,2)
<b>Dialyse et transplantation</b>	44 714 (8,4)	21 176 (0,1)
Dialyse chronique	20 737 (3,9)	10 993 (0,0)
Transplantation cardiaque	778 (0,1)	263 (0,0)
Transplantation hépatique	2 366 (0,4)	986 (0,0)
Transplantation du poumon	657 (0,1)	243 (0,0)
Transplantation rénale	20 576 (3,9)	8 804 (0,0)
<b>Autres pathologies</b>		
Tabagisme	23 775 (4,5)	1 546 378 (5,2)
Troubles liés à l'usage de l'alcool	7 410 (1,4)	373 108 (1,2)
Infection au VIH	2 667 (0,5)	79 063 (0,3)

**Table A 2** Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 associé à la dose de rappel sur la période totale de l'étude avec censure additionnelle 1 mois après l'infection par la COVID-19 chez ceux qui ont eu une infection par le coronavirus durant la période de l'étude (analyse de sensibilité)

	Groupes avec/sans Rappel	Vaccins	Nombre d'hospitalisations pour COVID-19	Suivi moyen en jour (ET)	Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge	Hazard Ratio (HR) ajusté IC 95% *	Efficacité contre l'hospitalisation pour COVID-19 (%) IC 95%
<b>Période totale</b>							
15 Septembre 2021 au 31 Janvier 2022	Sans Rappel	ARNm	17 757	98,7 (31,2)	1	1	–
	Rappel		9 890	47,8 (27,7)	0,19 (0,19-0,20)	0,16 (0,15-0,16)	<b>84% (84%-85%)</b>

N (EVT) = Nombre d'hospitalisations COVID-19 survenant dans chaque groupe ; ET = Ecart type

\* Ajustement sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tables 1 et 2 ainsi que sur la durée entre la dose 2 et le début de l'étude

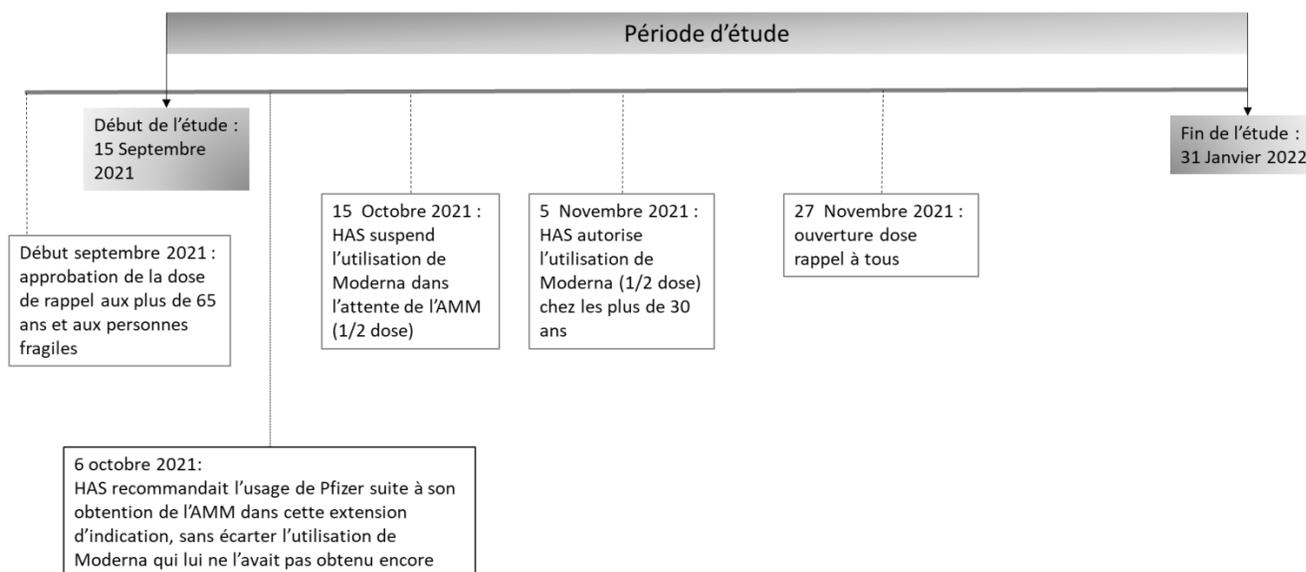
**Table A 3** Efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour COVID-19 pour tous les vaccins et par spécialité de vaccin au niveau de la période à prédominance Omicron chez les sujets de plus de 30 ans

Age	Sujets avec / sans Rappel	Vaccins	N total	N (EVT)	Suivi moyen en jours (ET)	Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge IC 95%	Hazard Ratio (HR) ajusté IC 95% *	Efficacité contre l'hospitalisation pour COVID-19 (%) IC 95%
<b>Période à prédominance Omicron</b>								
(26 Décembre 2021 au 31 Janvier 2022)								
<b>&gt; 30 ans</b>	Rappel	ARNm	17 555 001	6 129	36,0 (0,9)	0,18 (0,17-0,19)	0,18 (0,18-0,19)	82% (81%-83%)
	Non Rappel		12 717 954	5 574	22,4 (12,4)	1	1	–
	Rappel	Pfizer	13 409 843	5 310	36,0 (0,9)	0,19 (0,18-0,19)	0,19 (0,18-0,20)	81% (81%-82%)
	Non Rappel		12 717 954	5 574	22,4 (12,4)	1	1	–
	Rappel	Moderna	4 145 158	819	36,0 (0,6)	0,15 (0,14-0,16)	0,15 (0,14-0,16)	85% (84%-86%)
	Non Rappel		12 717 954	5 574	22,4 (12,4)	1	1	–

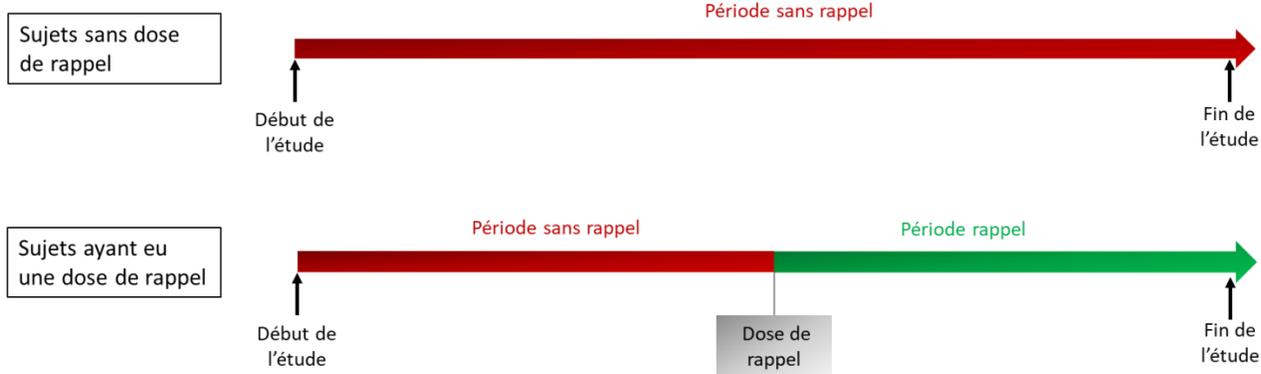
N total : Nombre de sujet total inclus ; N (EVT) : Nombre d'hospitalisations COVID-19 survenant dans chaque groupe ; ET : Ecart type ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

\* Ajustement sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tables 1 et 2 ainsi que sur la durée entre la dose 2 et le début de l'étude

## Annexe Figures



**Figure A 1** Recommandations sur l'administration de la dose de rappel sur la période de l'étude



**Figure A 2** Description de la transition des sujets du groupe sans rappel au groupe rappel