

LES DOSSIERS DE LA DREES

N° 90 • décembre 2021

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves de Covid-19

**Exploitation des appariements SI-VIC-SI-DEP-VAC-SI
de février à novembre 2021**

Milena Suarez Castillo (INSEE), Hamid Khaoua et Noémie Courtejoie (DREES)

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves de Covid-19

Exploitation des appariements SI-VIC-SI-DEP-VAC-SI de février à novembre 2021

Milena Suarez Castillo (INSEE), Hamid Khaoua et Noémie Courtejoie (DREES)

Remerciements : Frédéric Tallet, Charlotte Geay, Mathilde Gaini, Gladys Baudet (DREES), Daniel Lévy-Bruhl, Juliette Paireau (Santé publique France)

Retrouvez toutes nos publications sur : drees.solidarites-sante.gouv.fr

Retrouvez toutes nos données sur : data.drees.solidarite-sante.gouv.fr

LES DOSSIERS DE LA DREES

N° 90 • décembre 2021

Synthèse

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves de Covid-19

**Exploitation des appariements SI-VIC-SI-DEP-VAC-SI
de février à novembre 2021**

Milena Suarez Castillo (INSEE), Hamid Khaoua et Noémie Courtejoie (DREES)

Retrouvez toutes nos publications sur : drees.solidarites-sante.gouv.fr

Retrouvez toutes nos données sur : data.drees.solidarites-sante.gouv.fr

SYNTHÈSE

L'analyse de la troisième vague de l'épidémie de Covid-19 en France, chez les personnes âgées de 50 ans ou plus, fait apparaître une efficacité vaccinale élevée contre les formes symptomatiques et les formes sévères, qui croît au fur et à mesure de l'avancée dans le parcours vaccinal, jusqu'à l'obtention du statut vaccinal complet. À son pic, l'efficacité vaccinale d'un cycle vaccinal complet (sans rappel) atteint 85 % contre les formes symptomatiques et 90 % contre les sévères. Au cours de la période d'estimation du 1^{er} février au 31 mai 2021, aucune baisse de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères dans les quatre premiers mois suivant l'injection de la deuxième dose de vaccin n'est mise en évidence. Les efficacités vaccinales estimées se distinguent très modérément entre classes d'âge et ne sont pas inférieures pour les personnes présentant des comorbidités. L'efficacité vaccinale contre les variants bêta et gamma apparaît comme inférieure à celles estimées pour le variant alpha et la version souche, mais elle reste tout de même supérieure à 70 %.

L'analyse étendue aux données plus récentes (1^{er} février au 14 novembre) révèle une très nette diminution de l'efficacité vaccinale (parcours complet) contre les formes symptomatiques dans le temps, qui descend à 57 % chez les 50 ans ou plus six mois après la complétion du parcours vaccinal et à 39 % chez 85 ans ou plus. Cette baisse peut s'interpréter, sous les hypothèses mobilisées dans l'analyse, comme l'effet combiné de l'émergence du variant delta susceptible de générer un échappement immunitaire et d'une baisse de la protection vaccinale dans le temps. L'efficacité vaccinale reste cependant importante contre les formes sévères (84 % six mois après la complétion du parcours vaccinal), avec une baisse beaucoup moins nette de la protection, bien que tout de même marquée chez les plus âgés (70 %). L'efficacité vaccinale sept jours après une dose de rappel retrouve des niveaux très élevés que ce soit contre les formes symptomatiques ou les formes sévères, sans distinction selon la classe d'âge parmi les 65 ans ou plus.

SOMMAIRE

■ INTRODUCTION	2
La vaccination en France.....	2
Estimation de l'efficacité vaccinale au cours des troisième et quatrième vagues épidémiques.....	2
Éléments bibliographiques.....	3
■ MÉTHODE ET ESTIMATION	5
Données	5
Méthode.....	5
Efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19, VE(S+).....	5
Risque d'hospitalisation parmi les formes symptomatiques de Covid-19.....	6
Efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19, VE(H), VE(DC), VE(SC).....	6
Définitions et construction de l'échantillon	6
Statut vaccinal	6
Personnes dépistées et symptomatiques	8
Personnes hospitalisées.....	8
Identification des variants	9
Description des échantillons	9
■ RÉSULTATS.....	11
Efficacité vaccinale lors de la troisième vague.....	11
Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques chez les 50 ans ou plus	11
Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères chez les 50 ans ou plus.....	12
Durée de la protection vaccinale sur les troisième et quatrième vagues (1 ^{er} février au 14 novembre 2021).....	13
Limites et discussion.....	18
■ CONCLUSION	20
■ POUR EN SAVOIR PLUS.....	21
Annexe A. Description de l'échantillon.....	23
Annexe B. Calcul de l'efficacité vaccinale.....	24
Annexe C. Analyses de sensibilité	27

■ INTRODUCTION

Les troisième et quatrième vagues de l'épidémie de Covid-19 en France, provoquées par la diffusion des variants alpha puis delta en France, ont été marquées chacune par une accélération des contaminations et des hospitalisations liées à des formes sévères de la maladie. Elles ont atteint un pic en mars-avril et en août 2021 respectivement et se sont déroulées en pleine campagne de vaccination de la population.

La vaccination en France

En France, la vaccination contre le Covid-19 a débuté fin décembre 2020, alors que les doses de vaccins étaient disponibles en quantités limitées (voir [Stratégie de vaccination](#)). Les vaccins ont été administrés en priorité aux publics les plus vulnérables et les plus susceptibles de développer des formes graves de la maladie, notamment aux personnes âgées de 75 ans ou plus, à celles vivant en Ehpad ou USLD¹, ainsi qu'à une partie du personnel soignant. La vaccination a progressivement été étendue à l'ensemble du personnel soignant (février 2021), aux personnes de 50 ans ou plus avec, puis sans, comorbidités (février-mai), aux 18 ans ou plus avec, puis sans, comorbidités (mai), et enfin aux 12-17 ans (juillet 2021). Quatre vaccins différents ont été utilisés, ceux de Moderna, de Pfizer/BioNTech, d'AstraZeneca et de Janssen. Un schéma vaccinal est considéré comme complet après deux doses (ou une seule en cas d'antécédent d'infection), sauf pour le vaccin de Janssen pour lequel une seule dose suffit. L'injection d'une dose de rappel, six mois après la dernière injection (quatre semaines après l'injection unique de Janssen), pour les personnes les plus fragiles et les personnes âgées de 65 ans ou plus est ouverte depuis début septembre, et depuis début octobre pour les professionnels prenant en charge ou accompagnant ces personnes vulnérables. À partir du 27 novembre 2021, le rappel vaccinal est ouvert à tous les adultes, dès cinq mois après la primo-vaccination. Celui-ci, effectué entre cinq et sept mois après la primo-vaccination, conditionnera la validité du pass sanitaire à partir du 15 décembre 2021 chez les 65 ans ou plus et du 15 janvier 2022 pour les 18 ans ou plus.

Estimation de l'efficacité vaccinale au cours des troisième et quatrième vagues épidémiques

L'appariement des bases de données contenant des informations exhaustives sur le dépistage (SI-DEP), la vaccination (VAC-SI) et les hospitalisations (SI-VIC) sur le territoire français permet :

- de faire des premières estimations de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques, les hospitalisations et les décès liés au Covid-19 lors de la troisième vague (1^{er} février au 31 mai 2021) et d'évaluer le risque de formes sévères posé par les variants préoccupants présents au cours de la troisième vague – soit le variant alpha d'une part (appelé « britannique » lors de son émergence) et les variants bêta et gamma d'autre part (non distingués par le système d'enregistrement en vigueur, appelés respectivement « sud-africain » et « brésilien » lors de leur émergence).
- d'étendre les estimations d'efficacité vaccinale contre des formes sévères jusqu'au 14 novembre 2021, afin d'évaluer l'évolution de la protection vaccinale sous l'effet conjugué de l'émergence du variant delta (appelé « indien » lors de son émergence, majoritaire à partir de fin juin) et d'une potentielle baisse d'immunité dans le temps des personnes vaccinées, mais aussi d'effectuer de premières estimations sur l'efficacité de l'injection de rappel dans la prévention des formes symptomatiques et sévères de Covid-19.

L'analyse porte **sur les personnes de 50 ans ou plus**, population qui concentre le plus les formes sévères de la maladie et qui est éligible plus précocement à la vaccination.

Afin d'estimer une efficacité vaccinale contre les hospitalisations liées au Covid-19, l'analyse combine deux estimations : (i) l'estimation d'une efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19 ; (ii) l'estimation de la protection vaccinale contre le risque d'hospitalisation et de décès chez les personnes vaccinées développant néanmoins des formes symptomatiques de Covid-19. Ces analyses peuvent être déclinées par variant. Cette méthode a été notamment utilisée sur des données anglaises ([Lopez Bernal, et al., 2021a](#) et [2021b](#) ; [Stowe, et al., 2021](#) ; [Andrews, et al., 2021](#) ; [Andrews, et al., 2021b](#)), afin d'estimer successivement l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations imputables au variant delta, la durée de la protection vaccinale dans le temps, puis l'efficacité de la dose de rappel.

Plus précisément, les analyses suivantes sont menées, puis combinées :

- **Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19** confirmées par RT-PCR, notée $VE(S+)$, par la méthode dite de « *Test Negative Design* ». La méthode du test négatif s'appuie sur les systèmes de surveillance existants afin d'estimer l'efficacité des vaccins sur données observationnelles. Dans le cadre du suivi de l'efficacité des vaccins contre le Covid-19, cette méthode a été employée dans plusieurs pays, notamment par les instituts de

¹ Ehpad : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; USLD : unités de soins de longue durée.

surveillance épidémiologique anglais (*Public Health England*), écossais (*Public Health Scotland*), américain (*Centers for Disease Control and Prevention*) [Thompson, et al., 2021] ou encore canadien (Chung, et al., 2021). Santé publique France a estimé par cette méthode, début juillet, que l'efficacité vaccinale dans la prévention des formes symptomatiques s'élevait à 84 % à l'issue de la série vaccinale complète (Santé publique France, 2021). Si cette méthode a été d'abord pensée pour calculer l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière, sa facilité d'implémentation lui a fait tenir un rôle important dans le suivi de l'efficacité vaccinale contre le Covid-19 (Dean, et al., 2021). Elle est recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour son efficacité et sa faisabilité pratique, bien que les hypothèses sur lesquelles elle repose puissent apparaître fortes [Interim Guidance, 17 March 2021, COVID-19: Vaccines].

- **Estimation du risque d'hospitalisation, de passage en soins critiques, et de décès à l'hôpital**, parmi les personnes symptomatiques confirmées par RT-PCR, suivant leur statut vaccinal, via un modèle de durée (de Cox).

La combinaison des deux analyses précédentes permet une estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19 donnant lieu à l'hospitalisation, passages en soins critiques ou décès à l'hôpital, notée $VE(H)$.

Ces analyses sont déclinées sur (i) la troisième vague (du 1^{er} février au 31 mai 2021) et (ii) l'ensemble des données disponibles du 1^{er} février au 14 novembre 2021.

L'analyse de la troisième vague fait ressortir une efficacité vaccinale élevée contre les formes symptomatiques et contre les formes sévères, qui croît au fur et à mesure de l'avancée dans le parcours vaccinal jusqu'à l'obtention du statut vaccinal complet. Au cours de la période d'estimation du 1^{er} février au 31 mai 2021, aucune baisse de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères dans les premiers mois suivant l'injection de la deuxième dose de vaccin n'est mise en évidence. Les efficacités vaccinales estimées se distinguent très modérément entre les classes d'âge et ne sont pas inférieures pour les personnes présentant des comorbidités. L'efficacité vaccinale contre les variants dits bêta et gamma apparaît nettement inférieure à celles estimées pour le variant alpha et la version souche.

L'analyse étendue aux données plus récentes (1^{er} février au 14 novembre) révèle une nette diminution de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques dans le temps, en particulier chez les plus âgés. Cette baisse peut s'interpréter, sous les hypothèses mobilisées dans l'analyse, comme l'effet combiné de l'émergence du variant delta susceptible de générer un échappement immunitaire et d'une baisse de la protection vaccinale dans le temps, ces deux effets étant difficilement discernables empiriquement sur des données observationnelles. L'efficacité vaccinale reste cependant importante contre les formes sévères, avec une baisse beaucoup moins nette de la protection, bien que tout de même marquée chez les plus âgés. L'efficacité vaccinale sept jours après une dose de rappel retrouve des niveaux très élevés que ce soit contre les formes symptomatiques ou les sévères, sans distinction en fonction de la classe d'âge parmi les 65 ans ou plus.

Éléments bibliographiques

L'efficacité vaccinale contre le risque d'infection ou de développement de formes graves de Covid-19 fait actuellement l'objet de nombreuses études.

En France :

Les études de pharmaco-épidémiologie d'EPI-PHARE, portant sur deux cohortes, d'une part de Français âgés de 75 ans ou plus et, d'autre part, de 50 à 74 ans, suivies jusqu'au 20 juillet 2021, a permis une évaluation de l'efficacité vaccinale dans la prévention des formes graves (hospitalisations). Chez les personnes de 75 ans ou plus, la première étude a permis de mettre en évidence une diminution du risque de forme grave de Covid-19 de 92 % [91 ; 93] pour une vaccination par le vaccin de Pfizer, 96 % [94 ; 97] pour celui de Moderna, et 96 % [65 ; 99] pour celui d'AstraZeneca, à partir de quatorze jours après l'injection de la 2^e dose. Après cinq mois de suivi, l'efficacité serait encore de 94 % [84 ; 98] pour le vaccin Pfizer. Estimée sur la période du 20 juin au 20 juillet 2021 (début de la circulation du variant delta), la diminution du risque de forme grave de Covid-19 descendrait à 84 % [75 ; 90] pour l'ensemble des vaccins, après quatorze jours suivant la deuxième dose. Pour les personnes âgées de 50 à 74 ans, la deuxième étude d'EPI-PHARE montre que la réduction du risque de forme grave serait comparable, sans que soit constatée une baisse d'efficacité vaccinale à trois-quatre mois ou à quatre-cinq mois, tout comme sur la période spécifique du 20 juin au 20 juillet.

Les premiers travaux de Santé publique France sur une période comparable (troisième vague) à la présente étude ont permis d'estimer une efficacité vaccinale de la série vaccinale complète sur les formes symptomatiques de Covid-19 chez les sujets de 50 ans ou plus de 84 % [83 ; 85] tous vaccins confondus (analyse également déclinée par vaccin) (Santé publique France, 2021).

À l'étranger :

En Angleterre, Lopez Bernal, et al., (2021a) mettent en évidence, chez les personnes 80 ans ou plus, une efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques de Covid-19 de 89 % [85 ; 93] pour la série vaccinale complète du vaccin Pfizer. Chez les personnes de plus de 70 ans ou plus, ils montrent que l'efficacité vaccinale de la première dose croît avec le temps écoulé depuis l'injection, atteignant 61 % [51 ; 69] environ un mois après l'injection pour les vaccins Pfizer et AstraZeneca. Chez les

personnes de 80 ans ou plus vaccinées avec le vaccin Pfizer (resp. AstraZeneca), une réduction additionnelle du risque d'hospitalisation de 43 % [33 ; 52] (resp. 37 % [3 ; 59]) a été observée après une dose. Ainsi, les auteurs estiment une efficacité de l'ordre de 80 % d'une seule dose d'un des deux vaccins contre le risque d'hospitalisation. Ces résultats ont été mis en évidence alors que la circulation du variant alpha était très largement majoritaire.

En Angleterre toujours, plusieurs études ont eu recours à un protocole *Test Negative Design* pour répondre à la même problématique que la présente étude ([Lopez Bernal, et al., 2021a](#) et [2021b](#) ; [Stowe, et al., 2021](#)). D'autres études de type *Test Negative Design* ont été conduites aux États-Unis. ([Tenforde, et al., 2021](#)) ou encore au Canada ([Chung, et al., 2021](#)).

De plus, la littérature actuelle sur la baisse d'efficacité dans le temps des vaccins à ARNm pointe vers une baisse notable d'efficacité contre l'infection et l'infection symptomatique, mais une baisse plus modérée contre les formes sévères.

Dans l'[essai randomisé conduit par Pfizer-BioNTech](#), l'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques passerait de 96 % [93-98] de sept jours à deux mois après la deuxième dose, à 84 % [75-90] après quatre mois (suivi jusqu'à six mois d'une cohorte de sujets de 16 ans ou plus, dont 41 % de 55 ans ou plus). En Angleterre, [Andrews, et al., \(2021\)](#) montrent une baisse après vingt semaines de l'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques par le variant delta à 47 % [45-50] et 70 % [69-71] respectivement, pour le vaccin AstraZeneca et Pfizer, avec un effet plus marqué pour les 65 ans ou plus, la baisse étant limitée contre les hospitalisations. Pour le vaccin Pfizer, des résultats concordants ont été obtenus aux États-Unis dans une étude de cohorte ([Tartof, et al., 2021](#)) avec une chute de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques, passant de 88 % [86-89] pendant le premier mois, à 47 % [43-51] après cinq mois, tandis que l'efficacité vaccinale contre le risque d'hospitalisation restait supérieure à 90 % et stable sur six mois. En Israël, [Goldberg, et al., \(2021\)](#) trouvent un risque significativement plus élevé d'infection chez les personnes de 60 ans ou plus ayant reçu leur deuxième dose en janvier 2021 que chez des personnes similaires mais ayant reçu leur deuxième dose en mars 2021.

Ces études observationnelles semblent corroborer les résultats des analyses de la persistance de la réponse immunitaire chez les personnes vaccinées : bien que la quantité d'anticorps diminue ([Levin, et al., 2021](#)), les cellules B mémoires semblent rester nombreuses et capables d'une meilleure réponse dans le temps ([Goel, et al., 2021](#)), ce qui pourrait être de nature à prévenir les formes plus graves.

Enfin, une efficacité importante de la dose de rappel a été mise en évidence dans les premières études sur données observationnelles disponibles en Israël ([Bar-on, et al., 2021](#)) et en Angleterre ([Andrews, et al., 2021b](#)).

■ MÉTHODE ET ESTIMATION

Données

Les données sont issues de trois bases nationales, appariées en elles, permettant le suivi de l'épidémie et de la vaccination.

SI-VIC : le système d'information pour le suivi des victimes d'attentats et de situations sanitaires exceptionnelles (SI-VIC) donne le nombre d'hospitalisations de personnes infectées par le SARS-CoV-2 par date et type d'hospitalisation. Les chiffres sont exhaustifs sur l'ensemble du territoire français. Le diagnostic d'infection est établi sur la base d'un test RT-PCR ou d'un scanner (TDM) thoracique. On se focalise sur les hospitalisations : (i) en médecine-chirurgie-obstétrique et odontologie (MCO) qui comprennent les hospitalisations conventionnelles (HC) et celles en soins critiques (SC) (i.e. en réanimation, soins intensifs ou soins continus) ; ainsi que (ii) en dehors du champ MCO si celles-ci se sont achevées par un décès.

SI-DEP : le système d'information de dépistage (SI-DEP) donne le nombre de tests effectués (RT-PCR, sérologie, tests antigéniques et salivaires) pour le virus SARS-CoV-2, ainsi que les résultats de ces tests. Les données sont exhaustives pour l'ensemble des tests réalisés sur le territoire français. On se focalise sur les tests de RT-PCR qui indiquent une infection récente. En cas de test positif, les RT-PCR de criblage permettent également l'identification du variant à l'origine de l'infection. Avant le 31 mai 2021, le système de criblage en place visait à identifier des variants connus (souche, alpha, bêta, gamma). À partir de juin 2021, il a été remplacé par l'identification de certaines mutations clés (E484K, E484Q, L452R). La présence de symptômes ou non n'est pas systématiquement renseignée : pour l'ensemble des tests RT-PCR des personnes de 50 ans ou plus effectués sur la période d'étude, elle l'est dans 80 % des cas (82 % pour les non-vaccinés et 79 % pour les personnes ayant reçu au moins une injection lors du prélèvement).

VAC-SI : le système d'information « Vaccin Covid » donne le nombre de vaccins administrés et de personnes vaccinées sur le territoire français. Cette base renseigne sur les dates d'injection, la marque du vaccin, le statut vaccinal des personnes vaccinées (cycle vaccinal complet ou non, rappel). De plus, un référentiel des patients ciblés par la campagne de vaccination contient des informations sur les motifs de ciblage, notamment la présence de comorbidités, l'appartenance à une profession de santé, ou encore le fait de résider en Ehpad. VAC-SI inclut les patients connus *a priori* au référentiel de l'Assurance maladie ou inclus lors de la campagne de vaccination.

Appariement : dans chacune des trois bases, lors de leur constitution et avant transmission à la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), les seules informations sur le nom, le prénom, le sexe et la date de naissance de personnes hospitalisées, testées ou vaccinées servent à la constitution d'un pseudonyme, chaîne de caractères non signifiante identifiant de façon unique chaque personne. Ces informations nominatives ne sont pas présentes dans les bases transmises à la DREES pour exploitation statistique. Seul le pseudonyme est transmis. Construit suivant le même algorithme dans les trois bases, le pseudonyme permet d'apparier les observations concernant les tests, les hospitalisations et les vaccinations. Toutefois, des défauts d'appariement peuvent subsister (DREES, 2021). Pour ne pas classer, à tort, les personnes vaccinées et non appariées comme non vaccinées, seuls les pseudonymes retrouvés dans le référentiel VAC-SI sont considérés dans les estimations.

Les données utilisées ont été extraites le 27 novembre 2021 pour des observations jusqu'à la date du 14 novembre 2021. Sauf indications contraires, les statistiques descriptives portent sur la période du 1^{er} février au 14 novembre 2021.

Méthode

Efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19, VE(S+)

L'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques de Covid-19 est estimée à partir d'un protocole cas-témoin avec un *Test Negative Design* (Jackson et Nelson, 2013). Cette méthode, développée initialement pour le suivi de l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière, consiste à comparer les statuts vaccinaux entre des cas (personnes avec infection par le SARS-CoV-2 confirmée biologiquement) et des témoins (personnes dont le test biologique n'indique pas d'infection par le SARS-CoV-2), cas et témoins étant tous allés se faire tester après avoir manifesté des symptômes évocateurs de Covid-19. Le fait de comparer les positifs à d'autres personnes s'étant fait dépister car elles étaient symptomatiques permet ainsi de réduire les biais de sélection qu'il est difficile de contrôler, en lien avec le protocole de dépistage (par exemple, dépistage « de confort » plus répandu chez les asymptomatiques durant la période estivale), ou encore le comportement des individus (par exemple, propension à se faire dépister en cas de symptômes). Les personnes symptomatiques testées négativement sont supposées former un bon groupe de contrôle dans la mesure où elles ont une propension similaire à se faire dépister en cas de symptômes. Elles ont donc probablement reçu le même niveau d'information sur les symptômes évocateurs de Covid-19,

ainsi que sur la marche à suivre en cas de symptômes. Cette méthode repose sur des hypothèses fortes afin de pouvoir interpréter comme une efficacité vaccinale les estimations suivantes : (1) l'absence d'effet de sélection de certaines populations, au-delà des facteurs contrôlés dans les estimations, dans le recours à la vaccination ; (2) la propension à se faire dépister en cas de symptômes est supposée ne pas être modifiée par la vaccination ; (3) l'« incidence » des symptômes donnant lieu à un test symptomatique négatif (symptômes qui sont le reflet d'une autre cause que le Covid-19, par exemple un rhume) dans la population des personnes se faisant dépister en cas de symptômes est supposée être identique chez les personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas.

Estimation : l'échantillon d'estimation principal est constitué de cas positifs symptomatiques (respectivement à un variant pour l'analyse par variant) appariés à des témoins (négatifs symptomatiques) sélectionnés aléatoirement pour chaque cas par appariement sur l'âge (tranche décennale), le sexe, le département de résidence, la semaine du test et la présence ou l'absence de comorbidité donnant lieu à priorité pour la campagne de vaccination. L'estimation est conduite par régression logistique conditionnelle (conditionnelle à la strate d'appariement), afin d'estimer l'*odd ratio* (OR) utilisé pour mesurer les efficacités vaccinales (voir par exemple [Bond, et al., 2017](#)), via la formule $VE(S+) = 1 - OR$. L'annexe 2 de ce Dossier de la DREES détaille le raisonnement permettant d'établir cette formule.

Risque d'hospitalisation parmi les formes symptomatiques de Covid-19

Une éventuelle réduction de risque additionnelle contre les formes sévères conduisant à une hospitalisation, imputable au statut vaccinal, est ensuite évaluée parmi les individus présentant des formes symptomatiques de Covid-19.

Estimation : parmi les individus présentant des formes symptomatiques de Covid-19 confirmées par RT-PCR, un modèle de survie de Cox² est estimé sur la durée entre la date du test et la date d'hospitalisation potentielle si elle a lieu, ou de fin de suivi. Il permet d'estimer un *hazard ratio* d'hospitalisation (respectivement de décès ou de passage en soins critiques) en fonction du statut vaccinal $HR(H|S+)$, en contrôlant pour les mêmes variables que celles utilisées dans l'appariement cas-témoins. La fin de suivi est censurée à quinze jours suivant le test ou à la fin de la période (31 mai 2021 ou 14 novembre 2021). Les tests associés à une hospitalisation peuvent cependant être postérieurs à celle-ci : dans l'estimation principale, les tests effectués dans les deux jours suivant l'hospitalisation sont considérés, et reclassés en date d'admission, les hospitalisations avec un test postérieur sont exclues.

Efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19, VE(H), VE(DC), VE(SC)

L'efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19 est déduite de la formule suivante, chaînant les deux analyses précédentes :

$$VE(H) = 1 - OR(S+) * HR(H|S+)$$

Ainsi, à la réduction de risque contre les formes symptomatiques s'ajoute la réduction de risque d'hospitalisation parmi les formes symptomatiques, par statut vaccinal. L'annexe 2 apporte des précisions supplémentaires sur l'obtention de cette formule.

Définitions et construction de l'échantillon

Statut vaccinal

Le statut vaccinal des patients a été défini suivant quatre modalités dont les contours varient suivant le vaccin utilisé :

Modalité	Statut vaccinal	Définition
0	Non vacciné	Absence de doses dans VAC-SI en date de prélèvement

² Le modèle de survie de Cox est une méthode de régression qui permet d'estimer la probabilité de survenue d'un événement en fonction du temps écoulé avant qu'il ne survienne, ainsi que d'éventuelles covariables.

	1 -		Primo-dose récente	14 jours ou moins après une première dose d'un vaccin bi-dose ou après la dose unique de Janssen	
	1+		Primo-dose efficace	Plus de 14 jours après la première dose d'un vaccin bi-dose ou 7 jours ou moins après la seconde	
C	< 3 mois 3 à 6 mois > 6 mois	Cycle vaccinal complet	Cycle vaccinal complet par ancienneté depuis la dernière injection	Plus de 7 jours après la deuxième dose (ou 14 jours après la première pour le vaccin Janssen) ou après la troisième dose si celle-ci est nécessaire pour achever son cycle vaccinal.	Distinction en fonction de l'ancienneté (seuils à 3 et 6 mois, plus précisément à 13 et 26 semaines) depuis la dernière dose. Rappel : ancienneté depuis la dernière dose > 6 mois et à partir de 7 jours suivant la dose de rappel
	DR > 7 jours		7 jours après une dose de rappel		

Le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale recommande de considérer également comme cycle vaccinal complet une dose de vaccin précédée (de trois à six mois) ou suivie (plus de quinze jours) d'une infection par le SARS-CoV-2 avec RT-PCR positif. Dans cette étude, les personnes ayant reçu un schéma vaccinal complet après une unique injection (hors vaccin Janssen) du fait d'une infection avérée par le SARS-CoV-2 ne sont pas incluses dans la modalité « C » mais dans les populations « 1- » et « 1+ » en fonction de la durée depuis la dose unique, puis exclues vingt-huit jours après celle-ci. En effet, nous ne pouvons distinguer les situations où l'infection est antérieure ou postérieure, la seconde étant problématique pour les estimations conduites dans cette étude³.

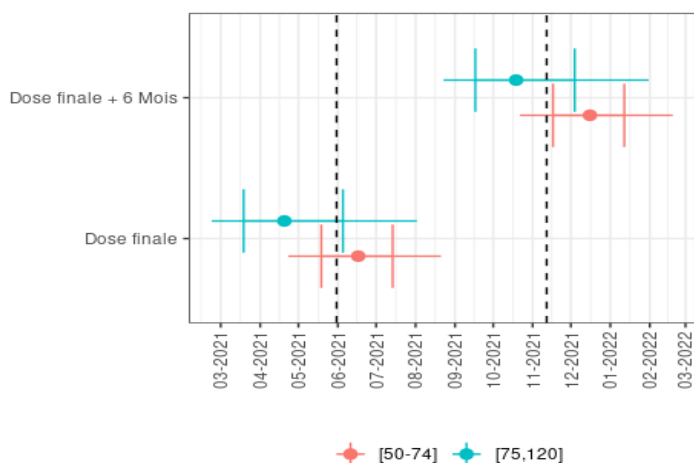
Les estimations de l'efficacité vaccinale sont également déclinées plus finement en fonction du temps écoulé depuis la complétude du parcours vaccinal⁴ (hors rappel).

Afin d'évaluer l'effet du vaccin dans le temps, et notamment six mois après la fin du cycle vaccinal, il est nécessaire de disposer d'une population de taille suffisante ayant complété son parcours vaccinal depuis plus de six mois. Dans la population des 75 ans ou plus, 50 % des personnes ayant reçu deux doses à la mi-novembre les avaient reçues avant le 20 avril 2021 (*graphique 1*). Ainsi, mi-novembre 2021, une majorité des 75 ans et plus vaccinés avaient dépassé les six mois depuis la deuxième dose depuis au moins un mois et les conséquences sur données réelles peuvent être observées. Pour les 50-74 ans vaccinés au 14 novembre 2021, seules 10 % des deuxièmes doses injectées l'ont été avant le 6 avril 2021, ce qui permet d'estimer des effets après six mois à la mi-novembre, mais pour une population qui est probablement particulière au vu des règles d'éligibilité en vigueur au premier semestre 2021. Les estimations sur cette population à plus six mois doivent donc être prises avec davantage de précautions.

³ Introduire dans la catégorie « C » ces personnes est rendu difficile du fait d'une possible causalité inverse : un test positif postérieur à une seule dose peut entraîner l'éligibilité de la personne à un cycle vaccinal complet en une seule dose. Or, nous cherchons à mesurer la relation inverse, à savoir ce que la complétude du cycle vaccinal implique sur la probabilité de positivité du test.

⁴ Précisément, depuis l'injection postérieure à la première injection qui entraîne la complétude du parcours vaccinal. Cette dernière injection est, pour la très grande majorité des cas, une deuxième dose (sauf dans le cas des personnes sévèrement immunodéprimées dont le parcours vaccinal initial incluait déjà trois doses, sur avis médical). Par la suite, on emploiera le raccourci « deuxième dose » ou « D2 » dans les figures pour la désigner.

Graphique 1 • Distribution des dates d'injection de la dose finale (premier décile, premier quartile, médiane, troisième quartile et dernier décile) par classe d'âge, et dates finales d'analyse (31 mai et 14 novembre 2021)



Lecture > Au 21 novembre, la moitié des deuxièmes doses injectées chez les personnes de 75 ans ou plus l'ont été avant le 20 avril (médiane : point central), 10 % avant le 22 février (barre horizontale : premier et neuvième déciles), un quart avant le 19 mars (barres verticales : premier et troisième quartiles), trois quarts avant le 5 juin, et 90 % avant le 2 août 2021. Ainsi, pour plus de la moitié des personnes de 75 ans ou plus ayant eu une deuxième dose, celle-ci est antérieure à six mois au 19 octobre. La dose finale est la dose finalisant le parcours vaccinal de la personne (hors rappel).

Source > VAC-SI, calculs DREES.

Personnes dépistées et symptomatiques

Les personnes dépistées par RT-PCR et se déclarant symptomatiques au moment du test sont issues de l'appariement SI-DEP-VAC-SI. La présence de symptômes est définie par la déclaration de symptômes dans les sept jours précédant le test ou, en cas de test RT-PCR positif sans déclaration de symptôme mais néanmoins associé à une hospitalisation telle que définie ci-dessous. Seuls les tests effectués entre le 1^{er} février et le 31 mai (resp. 14 novembre) sont retenus. Les tests successifs associés à un même pseudonyme sont traités pour isoler différents épisodes infectieux et les caractériser avec l'information la plus complète issue de SI-DEP. On ne conserve qu'un test positif pour chaque épisode infectieux d'un même pseudonyme : parmi les tests RT-PCR positifs effectués à moins de quinze jours d'intervalle, on priorise les tests criblés et symptomatiques. Les tests successifs sont également traités dans l'objectif de ne retenir dans l'analyse que des tests RT-PCR négatifs n'ayant pas été effectués à moins de quinze jours d'un épisode infectieux avéré, que ce dernier soit confirmé *via* un test RT-PCR ou un test antigénique. Le statut vaccinal est estimé en date de prélèvement.

Les estimations n'incluent que les pseudonymes présents dans le référentiel VAC-SI et disposant d'un code ciblage indiquant la présence ou l'absence de comorbidité, variable de contrôle importante au regard des règles de priorisation de l'attribution des doses de vaccins en 2021. 17 % des tests correspondent à des personnes dépistées par RT-PCR et symptomatiques qui ne sont pas retrouvées dans le référentiel VAC-SI, et sont donc exclus. 23 % (respectivement 5 %) des tests de personnes dépistées et symptomatiques (respectivement hospitalisés) de 50 ans ou plus disposent d'un « ciblage manuel » (*i.e.* personnes indiquées dans le référentiel VAC-SI comme prioritaires pour administration du vaccin par un professionnel de santé, sans que le motif de ciblage ne soit renseigné). Ces situations peuvent correspondre à des patients vulnérables ou non éligibles mais ayant bénéficié d'administrations de doses restantes par exemple, sans que l'on puisse distinguer ces deux situations très hétérogènes dans les données. Dans les estimations principales, ces tests sont exclus. Des analyses de sensibilités sont conduites à cet égard (annexe 3).

Personnes hospitalisées

Les patients hospitalisés de 50 ans ou plus ici considérés sont issus de l'appariement entre SI-VIC et SI-DEP et sont définis comme :

- présents dans SI-VIC ;
- admis en médecine-chirurgie-obstétrique et odontologie (MCO), *i.e.* en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques ;
- avec date de première admission comprise entre le 1^{er} février et le 14 novembre 2021 (respectivement le 31 mai 2021).

Les estimations sur les décès concernent uniquement les patients positifs au Covid-19 survenus à l'hôpital (y compris dans d'autres services que ceux d'hospitalisation conventionnelle et de soins critiques), enregistrés dans SI-VIC.

Plusieurs filtres et retraitements sont appliqués successivement pour affiner la population d'étude :

- (1) afin d'associer un seul et unique test à chaque hospitalisation, nous considérons les tests issus de SI-DEP dans les quinze jours avant ou après une admission à l'hôpital, et avant la fin de l'hospitalisation. 86 % des patients hospitalisés de 50 ans ou plus sont ainsi inclus dans l'analyse ; les 14 % restants sont exclus, du fait de l'absence d'un test retrouvé dans SI-DEP. Dans les cas où plusieurs tests sont associés à une même hospitalisation, sont priorisés les tests criblés s'ils existent, puis le test positif le plus proche de la date d'admission. Sauf dans le cas où le motif de recours du patient est expressément indiqué comme non imputable au Covid-19 (les personnes hospitalisées pour d'autres raisons pouvant être systématiquement dépistées), soit dans environ 10 % des cas, les tests positifs associés à une hospitalisation sont considérés comme des tests symptomatiques, qu'ils soient ou non déclarés comme tels dans SI-DEP ;
- (2) les estimations par modèle de Cox nécessitent une durée positive entre le test RT-PCR positif et l'hospitalisation. Dès lors, les estimations n'incluent que les patients hospitalisés pour lesquels le test RT-PCR positif associé dans SI-DEP a été effectué avant l'entrée à l'hôpital ou dans les deux jours qui suivent (reclassés comme effectués le jour de l'admission), soit 90 % des patients restants après le filtre (1) ;
- (3) de plus, le filtre lié à la présence de l'information sur le ciblage conduit à ne conserver que 76 % des patients restants après les filtres (1) et (2) – essentiellement du fait du non-appariement avec le référentiel VAC-SI ;
- (4) enfin, le filtre lié à l'imputabilité de l'hospitalisation au Covid-19 conduit à conserver 91 % des patients restants après l'application des filtres précédents.

Ainsi, 53 %⁵ des personnes de 50 ans ou plus, enregistrées dans SI-VIC sur la période, pour un passage en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques, rentrent en compte dans les estimations sur l'hospitalisation. Le statut vaccinal est calculé au moment de la date de prélèvement du test.

Identification des variants

Sur la période avant le 31 mai, l'identification des variants est issue des résultats des tests de criblage des variants d'intérêt disponibles et collectés *via* SI-DEP. Les tests criblés sont associés à un variant quand le code saisi dans SI-DEP indique son identification. Avant le 31 mai, le système de criblage permettait de distinguer les variants suivants : virus souche, variant alpha (appelé « britannique » lors de son émergence), bêta (« sud-africain ») et gamma (« brésilien »).

Description des échantillons

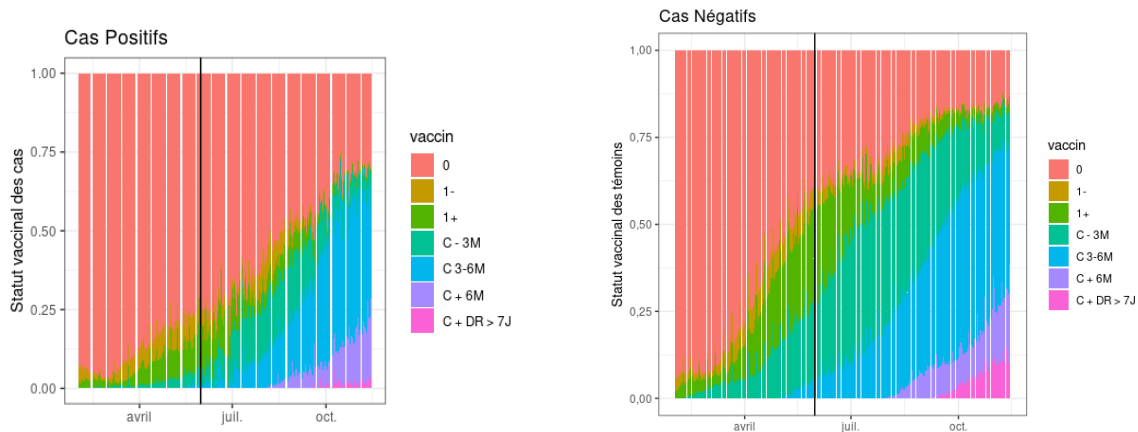
Pour l'analyse par *Test Negative Design* sur la période du 1^{er} février au 14 novembre, 286 637 cas symptomatiques positifs de 50 ans ou plus sont inclus, auxquels sont comparés 573 274 témoins par régression logistique conditionnelle (deux témoins appariés pour chaque cas). Faute de disposer de témoins similaires, 5 473 cas sont exclus. Parmi les 289 815 personnes symptomatiques dépistées (qui constituent l'échantillon utilisé pour l'estimation par modèle de durée), 73 522 ont été hospitalisées.

Parmi les cas symptomatiques positifs de l'échantillon, 79 % n'ont pas reçu d'injection au moment du test, 21 % ont plus de 75 ans, 49 % sont des femmes, 54 % ont une comorbidité. 26 % de ces cas sont postérieurs au 31 mai 2021. L'annexe 1 décrit plus précisément l'échantillon d'analyse.

Les estimations sur l'ensemble de la période permettent d'estimer une efficacité vaccinale de la première injection à la dose de rappel. Le début de la période joue un rôle plus important dans les estimations de l'efficacité des premières injections, tandis que la fin de la période permet d'estimer la durée de la protection vaccinale et l'effet du rappel, ce qui reflète la montée en charge de la campagne de vaccination (*graphique 2*).

⁵ Ce chiffre est obtenu en appliquant les différents filtres cités à la population des personnes de 50 ans ou plus, enregistrées dans SI-VIC sur la période, pour un passage en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques. Ces filtres reviennent à conserver successivement 85 % de ces patients, puis 89 % des restants, 76 %, puis enfin 91 %. Au bilan, on conserve $0,86 \times 0,90 \times 0,76 \times 0,91 = 53\%$ des patients précités.

Graphique 2 • Distribution des statuts vaccinaux chez les personnes dépistées et symptomatiques de 50 ans ou plus



Lecture > Au 31 mai 2021 (trait noir), 77 % des cas symptomatiques positifs de personnes de 50 ans ou plus étaient non vaccinés, contre 42 % des cas symptomatiques négatifs.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

■ RÉSULTATS

Efficacité vaccinale lors de la troisième vague

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques chez les 50 ans ou plus

Le tableau 1 présente les efficacités vaccinales contre l'infection symptomatique estimées entre le 1^{er} février et le 31 mai 2021. Elles sont élevées dès la première dose (59 % pour une primo-dose efficace) et atteignent 85 % à la fin d'un cycle vaccinal complet (sans dose de rappel). Plus faible en début de parcours vaccinal pour les personnes présentant une comorbidité, l'efficacité vaccinale se rapproche, en fin de parcours vaccinal, de celle calculée pour l'ensemble des personnes de 50 ans ou plus. Les différences observées d'efficacité vaccinale estimée pour la « primo-dose récente » peuvent être dues à plusieurs facteurs. Dans les quatorze jours suivant la première injection, l'immunité conférée par le vaccin étant *a priori* minimale, des efficacités vaccinales positives pourraient être dues à (i) une immunité préexistante (antécédent d'infection) stimulée par la vaccination, (ii) une sélection plus précoce dans la vaccination (à âge et comorbidité donnés) de populations moins vulnérables ou moins exposées. Ainsi, les différences observées dans le tableau 1 sur la primo-dose récente pourraient par exemple être dues à des antécédents d'infection moins fréquents chez les populations présentant une comorbidité (soit qu'ils aient minimisé leur exposition, soit qu'une partie d'entre eux soient décédés en cas d'infection).

Tableau 1 • Efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19 chez les 50 ans ou plus

Estimations du 1^{er} février au 31 mai 2021

	VE(S+), en %	
	Ensemble	Avec comorbidité
Primo-dose récente	10,7 [8,4 ; 13]	0,2 [-1,3 ; 4,3]
Primo-dose efficace	59,5 [58,5 ; 60,5]	55,7 [54,5 ; 56,9]
Cycle vaccinal complet	84,7 [84,0 ; 85,3]	82,8 [82,0 ; 83,6]
Cas positifs symptomatiques	213 079	116 867
Nombre d'observations	639 237	350 601

Lecture > La réduction de risque de développer une forme symptomatique de Covid-19 est estimée à 84,7 % à l'issue d'un cycle vaccinal complet sur la période de 1^{er} février au 31 mai 2021 chez les personnes de 50 ans ou plus.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères chez les 50 ans ou plus

Tableau 2 • Risque d'hospitalisation (*hazard ratio*), de passage en soins critiques ou de décès par statut vaccinal chez les cas symptomatiques de 50 ans ou plus

Estimations du 1^{er} février au 31 mai 2021

	Hospitalisations	Soins critiques	Décès à l'hôpital
Primo-dose récente	0,817 [0,791; 0,845]	0,760 [0,700; 0,825]	0,925 [0,863; 0,991]
Primo-dose efficace	0,706 [0,682; 0,732]	0,587 [0,533; 0,646]	0,756 [0,703; 0,815]
Cycle vaccinal complet	0,677 [0,639; 0,718]	0,404 [0,319; 0,510]	0,672 [0,598; 0,755]
Présence de comorbidités	1,807 [1,772; 1,844]	1,917 [1,834; 2,003]	1,162 [1,108; 1,220]
Nombre d'observations	214 349	214 349	214 349

Lecture > Parmi les formes symptomatiques de Covid-19, le risque d'hospitalisation à l'issue d'un cycle vaccinal complet est 0,67 fois celui d'une personne non vaccinée, sur la période de 1^{er} février au 31 mai 2021.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Le risque d'hospitalisation, de passage en soins critiques et de décès à l'hôpital se réduit au fur et à mesure de l'avancée dans le parcours vaccinal (*tableau 2*). Le risque de passage en soins critiques est réduit significativement dès la primo-dose efficace. Chez les personnes présentant une comorbidité, les *hazard ratios* estimant la réduction de risque au cours du parcours vaccinal ne sont pas significativement différents de ceux estimés pour l'ensemble des personnes de 50 ans ou plus présentées dans le *tableau 2*. En revanche, la présence de comorbidité, indépendamment du statut vaccinal, est associée à un risque plus important avec un *hazard ratio* de 1,8 pour une hospitalisation, 1,9 pour une hospitalisation avec passage en soins critiques, et 1,2 pour une hospitalisation avec un décès à l'hôpital, après un test positif chez une personne symptomatique.

Au total, en combinant une efficacité vaccinale de 85 % contre les formes symptomatiques à l'issue d'un parcours vaccinal complet à une réduction des risques de formes sévères traduites par un événement hospitalier de 0,67, l'efficacité vaccinale s'établirait à 90 %⁶ contre les hospitalisations, à 94 % contre les passages en soins critiques et 90 % contre les décès après un parcours vaccinal complet (*tableau 3*). Les résultats sont très proches pour les personnes présentant une comorbidité.

Au regard des intervalles de confiance, l'hétérogénéité des efficacités vaccinales contre les formes sévères apparaît faible, y compris par classe d'âge. L'efficacité vaccinale contre les variants bêta/gamma est plus faible à toutes les étapes du parcours vaccinal. Les efficacités vaccinales contre le variant alpha ne se distinguent pas nettement de celles contre la version souche. Sur cette période, les différences sont minimales par classe d'âge à la suite d'un cycle vaccinal complet.⁷ On ne distingue pas de différence notable des efficacités vaccinales en restreignant l'échantillon aux personnes symptomatiques présentant une comorbidité. Ainsi, si la présence de comorbidité induit un risque accru d'événements hospitaliers, elle ne semble pas réduire l'efficacité vaccinale sur cette période.

⁶ En effet, l'efficacité vaccinale est définie comme une réduction du risque d'être hospitalisé de la population complètement vaccinée par rapport aux non-vaccinés soit : $1 - (1 - 0,85) * 0,68 = 0,90$.

⁷ Les efficacités vaccinales par classe d'âge se distinguent en début de parcours vaccinal, avec une efficacité moindre pour les plus âgés (ainsi que cela apparaît en graphique 5, sur des données allant jusqu'au 14 novembre), mais ces différences s'estompent à la suite d'un cycle vaccinal complet.

Tableau 3 • Hétérogénéité dans l'efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19Estimations du 1^{er} février au 31 mai 2021

Population	Infections symptomatiques VE(S+)	Types de formes sévères	Formes sévères VE(H)
Personnes de 50 ans ou plus	84,7 [84,0;85,3]	Hospitalisations	89,6 [88,8;90,4]
		Soins critiques	93,8 [92,1;95,1]
		Décès à l'hôpital	89,7 [88,7;91,1]
Personnes de 50 ans ou plus présentant une comorbidité	82,8 [82,0;83,6]	Hospitalisations	87,8 [86,8;88,7]
		Soins critiques	92,6 [90,6;94,2]
		Décès à l'hôpital	89,2 [87,6;90,5]
Personnes de 50 à 64 ans	87,1 [85,7;88,4]	Hospitalisations	88,2 [85,2;90,7]
Personnes de 65 à 74 ans	86,7 [85,1;88,2]	Hospitalisations	90,6 [88,5;92,2]
Personnes de 75 à 84 ans	84,7 [83,3;86,0]	Hospitalisations	89,5 [84,2;87,5]
Personnes de plus de 85 ans	81,2 [79,7;82,6]	Hospitalisations	85,9 [84,2;87,5]
Infection avec le virus « souche »	84,9 [81,9;87,4]	Hospitalisations	88,8 [86,3;90,8]
Infection au variant alpha	85,6 [84,8;86,4]	Hospitalisations	91,6 [88,9;93,6]
Infection au variant - bêta-gamma	71,8 [66,9;75,9]	Hospitalisations	76,3 [67,8;82,6]

Lecture > La réduction de risque de développer une forme symptomatique de Covid-19 due au variant alpha est estimée à 86 % à l'issue d'un cycle vaccinal complet pour la période de 1^{er} au 31 mai 2021 chez les personnes de 50 ans ou plus. La réduction de risque d'hospitalisation pour Covid-19 avec infection au variant alpha est estimée à 92 % à l'issue d'un cycle vaccinal complet.

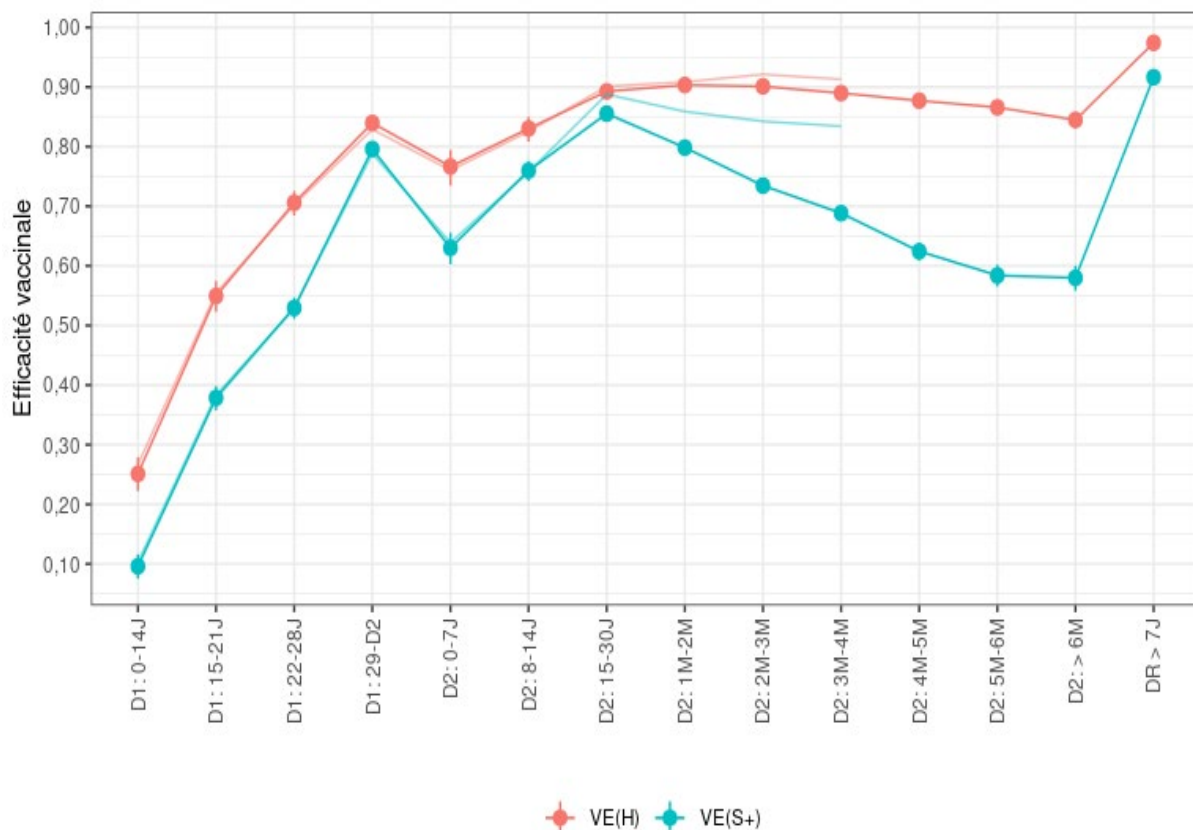
Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Durée de la protection vaccinale sur les troisième et quatrième vagues (1^{er} février au 14 novembre 2021)

La prise en compte de données plus récentes permet de décliner les estimations en fonction de l'ancienneté de la vaccination et notamment par rapport à la complétion du cycle vaccinal. Chez les personnes de 50 ans ou plus, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques culmine dans le premier mois suivant la deuxième dose, puis décline très nettement (*graphique 3*). En revanche, cette perte d'efficacité contre les formes symptomatiques ne se traduit que très partiellement par un déclin dans l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations, qui baisse beaucoup plus lentement.

L'efficacité vaccinale estimée en incluant la quatrième vague s'établit à des niveaux inférieurs contre les formes symptomatiques, soit 73 % entre deux et trois mois après la deuxième dose, contre 84 % quand elle est estimée sur la période du 1^{er} février au 31 mai 2021. Ces différences peuvent être dues à une moindre efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques avec une infection au variant delta, qui est apparu et est devenu très largement majoritaire sur la fin de période⁸. Six mois après la deuxième injection, l'efficacité vaccinale diminuerait à 57 % contre les formes symptomatiques, en restant élevée, et à 84 % contre les hospitalisations. Les estimations indiquent que la dose de rappel serait très efficace, rétablissant des efficacités vaccinales à 92 % contre les formes symptomatiques et à 98 % contre les hospitalisations.

Graphique 3 • Efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques et contre les hospitalisations chez les personnes de 50 ans ou plus, par durée depuis les injections, du 1^{er} février au 14 novembre 2021, et comparaison avec celles estimées du 1^{er} février au 31 mai 2021 (trait clair)



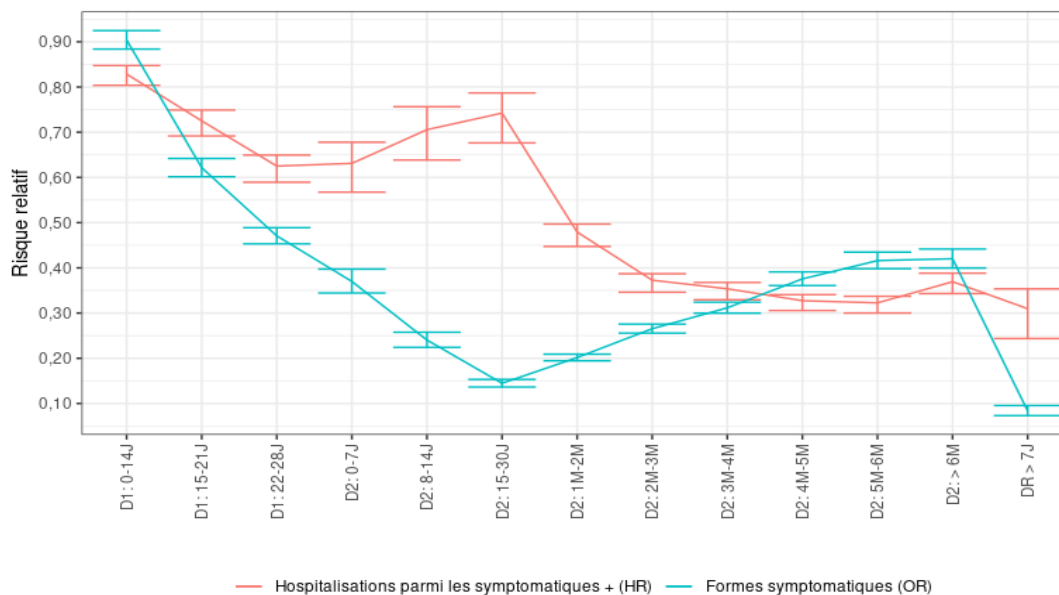
Lecture > La réduction de risque de développer une forme symptomatique de Covid-19 est estimée à 73 % chez les personnes dont l'ancienneté de la deuxième injection est de deux à trois mois (D2 : 2M-3M), relativement aux non-vaccinés sur la période de 1^{er} au 14 novembre 2021. Estimée du 1^{er} février au 31 mai, elle était de 84 %.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

⁸ Les populations dans la catégorie « D2 : 2M-3M » ne sont pas les mêmes selon qu'on considère uniquement la troisième vague ou les troisième et quatrième vagues, ce qui peut être une explication alternative des différences obtenues. Cependant, nos résultats indiquent une faible hétérogénéité des efficacités vaccinales dans les premiers mois suivant la deuxième dose en fonction de l'âge ou la présence de comorbidité, à période d'estimation donnée.

Graphique 4 • Risques relatifs (*odd ratio* et *hazard ratio*) contre les formes symptomatiques de Covid-19 et contre les hospitalisations parmi les individus aux formes symptomatiques

Estimations du 1^{er} février au 14 novembre 2021



Lecture > La réduction de risque (référence : 1) de développer une forme symptomatique de Covid-19 est estimée à 0,27 (*odd ratio*) chez les personnes dont l'ancienneté de la deuxième injection est de deux à trois mois (D2 : 2M-3M), relativement aux non-vaccinés sur la période de 1^{er} au 14 novembre 2021. La réduction de risque (référence : 1) additionnelle de développer une forme sévère (hospitalisation) de Covid-19 en cas de symptôme est estimée à 0,37 (*hazard ratio*).

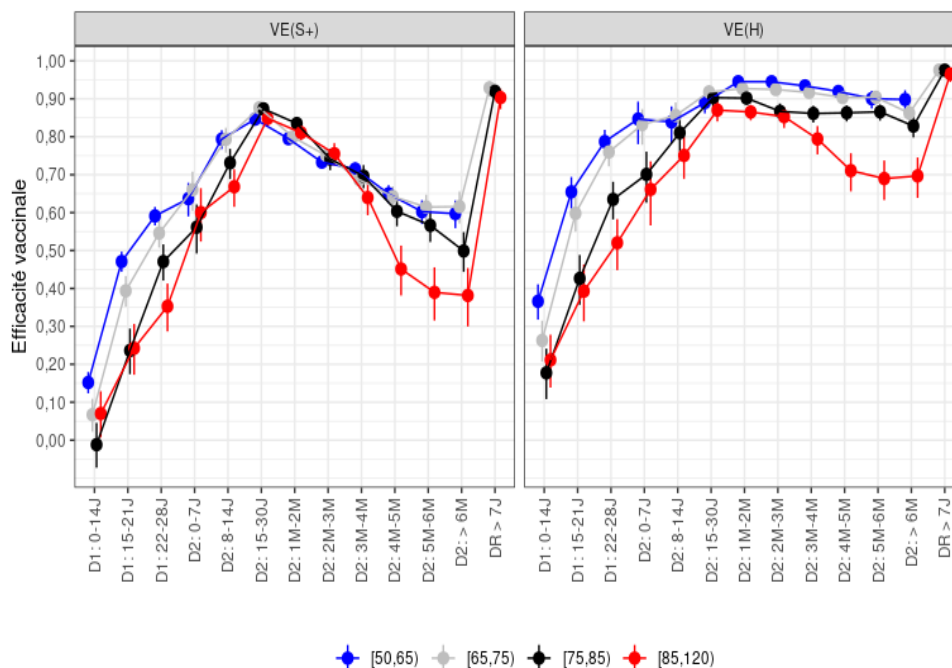
Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

L'efficacité vaccinale contre les formes de Covid-19 donnant lieu à hospitalisation se décompose en deux réductions de risques qui se combinent : celle contre les formes symptomatiques, estimée par un *odd ratio* (OR), et celle contre les hospitalisations parmi les formes symptomatiques, estimée par un *hazard ratio* (HR). Le graphique 4 illustre qu'alors que la réduction de risque vis-à-vis des formes symptomatiques tend à s'amenuiser (l'OR croît de 0,15 à 0,4 entre « moins de trente jours » et « plus de six mois » depuis la deuxième dose), ce n'est pas le cas de la réduction de risque vis-à-vis de l'hospitalisation parmi les formes symptomatiques (l'HR décroît avec l'ancienneté, atteignant son minimum entre cinq et six mois depuis la deuxième dose). Par ailleurs, la dose de rappel après sept jours conduit à une réduction de risque importante contre les formes symptomatiques, qui se traduit par une baisse de l'OR de 0,4 à moins de 0,1.

Le déclin de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques est marqué pour toutes les classes d'âge chez les personnes de 50 ans ou plus, mais plus particulièrement chez les plus âgés. Le déclin de l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations est en revanche modéré chez les moins de 65 ans et marqué chez les personnes de plus 85 ans, essentiellement du fait d'un déclin marqué de l'efficacité dans la prévention des formes symptomatiques (*graphique 5*).

Graphique 5 • Efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques, par durée depuis les injections, par grande classe d'âge

Estimations du 1^{er} février au 14 novembre 2021



Lecture > La réduction de risque de développer une forme symptomatique de Covid-19 (respectivement une forme sévère donnant lieu à hospitalisation) est estimée à 73 % (respectivement 94 %) chez les personnes de 50 à 65 ans dont l'ancienneté de la deuxième injection est de deux à trois mois (D2 : 2M-3M), relativement aux non-vaccinés sur la période de 1^{er} au 14 novembre 2021.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Les résultats précédents peuvent s'interpréter comme une baisse de la protection conférée par le vaccin, probablement en partie due à l'émergence du variant delta, rapidement devenu majoritaire à l'été 2021.

Le tableau 4 ci-dessous indique une baisse de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques six mois après la dernière injection quelle que soit la tranche d'âge. Cette efficacité vaccinale ne se distingue pas significativement pour les 50 ans ou plus présentant une comorbidité, par rapport à la population totale de la même tranche d'âge (53,8 % [54,6 ; 58,9] contre 56,8 % [51,2 ; 56,2] pour les 50 ans ou plus). Après la dose de rappel (VE(S+) rappel) celle-ci remonte à des niveaux similaires et élevés pour les deux catégories : 91,5 % pour les personnes présentant une comorbidité et 92,1 % pour l'ensemble de la population des 50 ans ou plus.

Concernant les formes sévères de la maladie, les vaccins s'avèrent très efficaces, tout particulièrement contre le risque d'être admis en soins critiques (*graphique 6*). Après six mois, chez l'ensemble des personnes de 50 ans ou plus, la protection demeure élevée (plus de 80 %) pour tous les événements (soins conventionnels ou critiques ou décès à l'hôpital) tant pour les personnes présentant une comorbidité que pour l'ensemble de la population. Enfin, pour ces deux populations, la dose de rappel permet de relever la protection vaccinale à des niveaux encore plus élevés (plus de 96 %) que les niveaux initiaux (entre 86 % et 92 %).

L'observation par tranche d'âge (*tableau 4 et graphique 5*) souligne que l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques s'atténue très significativement après six mois, particulièrement pour les personnes d'âge compris entre 75 ans et 84 ans et plus fortement pour les 85 ans ou plus, avec respectivement 50,6 % et 38,6 % d'efficacité. Pour ces derniers, l'efficacité est légèrement moins importante contre les hospitalisations⁹ relativement aux autres tranches d'âges sur les périodes récentes (moins de six mois) et plus fortement après six mois. Là aussi, la dose de rappel permet à ces populations fragiles et plus âgées de voir s'accroître la protection à des niveaux élevés et comparables aux tranches d'âges plus jeunes de la population étudiée (97 %).

⁹ Déclinées par tranche d'âge, les efficacités vaccinales dans la prévention d'un passage en soins critiques ou d'un décès ne se distinguent pas significativement des efficacités vaccinales contre les hospitalisations, notamment du fait d'estimations moins précises que sur ces dernières.

Tableau 4 • Efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19, suivant l'ancienneté de la dose finale

Estimations du 1^{er} février au 14 novembre 2021

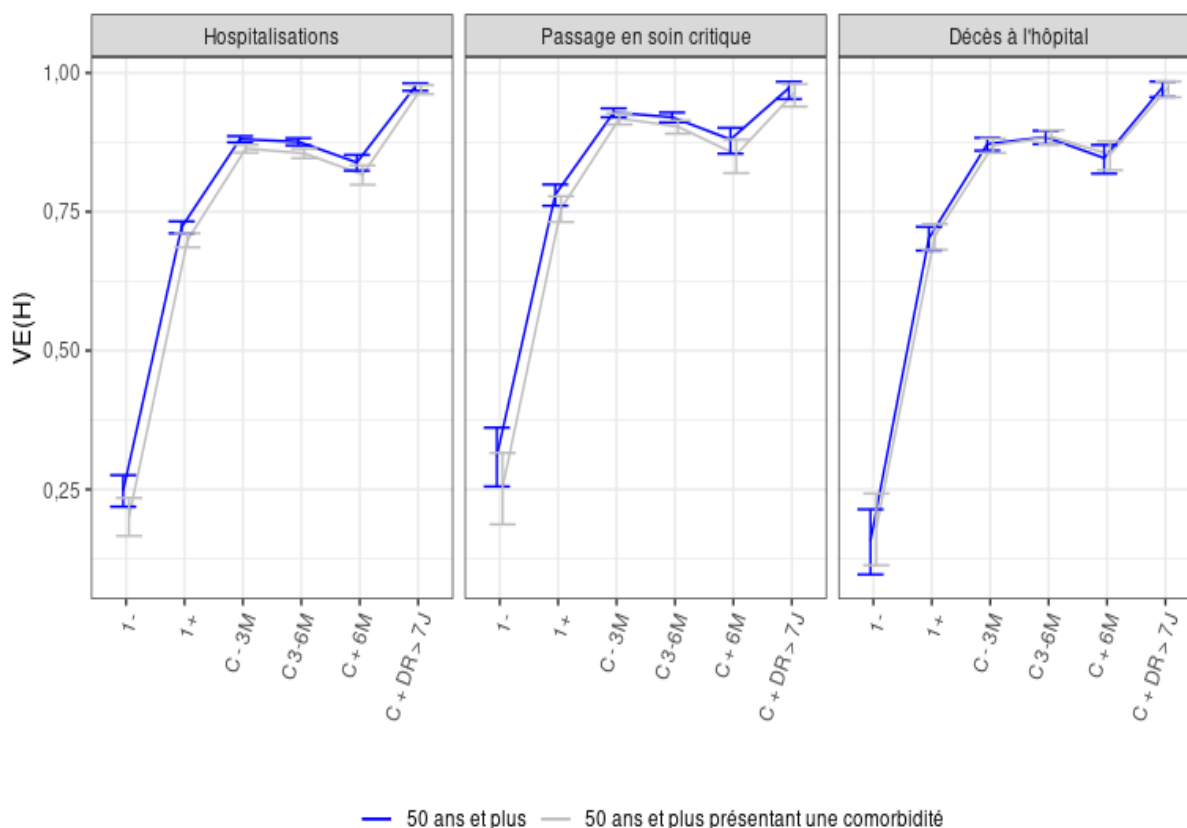
VE(S+) < 3 M	VE(S+) 3M-6 M	VE(S+) + 6 M	VE(S+) rappel	Formes sévères	VE(H) < 3 M	VE(H) 3 M-6 M	VE(H) + 6 M	VE(H) rappel
Personnes de 50 ans ou plus								
76,9 [76,4 ; 77,5]	63,9 [62,9 ; 64,9]	56,8 [54,6 ; 58,9]	92,1 [91 ; 93,1]	Hospitalisations	88,1 [87,5 ; 88,6]	87,6 [86,9 ; 88,2]	83,9 [82,4 ; 85,2]	97,6 [96,8 ; 98,1]
				Soins critiques	92,9 [92 ; 93,6]	92 [91,1 ; 92,9]	88 [85,5 ; 90,1]	97,3 [95,3 ; 98,4]
				Décès à l'hôpital	87,2 [86 ; 88,3]	88,4 [87,2 ; 89,6]	84,7 [81,9 ; 87]	97,4 [95,6 ; 98,4]
Personnes de 50 ans ou plus présentant une comorbidité								
75,2 [74,5 ; 75,9]	60,9 [59,6 ;62, 2]	53,8 [51,2 ;56, 2]	91,5 [90,2 ; 92,6]	Hospitalisations	86,4 [85,6 ; 87,1]	85,5 [84,6 ; 86,3]	81,7 [79,9 ; 83,3]	97,1 [96,2 ; 97,8]
				Soins critiques	91,8 [90,7 ; 92,7]	90,3 [89,1 ; 91,4]	85,3 [82 ; 88]	96,5 [93,9 ; 98]
				Décès à l'hôpital	86,9 [85,6 ; 88,2]	88,5 [87,1 ; 89,7]	85,3 [82,5 ; 87,7]	97,4 [95,6 ; 98,4]
Personnes de 50 à 64 ans								
76,3 [75,5 ; 77,1]	66,9 [65,4 ;68, 3]	61 [57,4 ;64, 4]		Hospitalisations	91,9 [91 ; 92,7]	91,8 [90,8 ; 92,8]	90,1 [87 ; 92,5]	
Personnes de 65 à 74 ans								
77,4 [76,2 ; 78,5]	64,7 [62,7 ;66, 7]	62,4 [58,1 ;66, 2]	93 [90,7 ;9 4,7]	Hospitalisations	90,6 [89,6 ; 91,4]	90,4 [89,3 ; 91,3]	86,4 [83,5 ; 88,8]	97,6 [95,6 ; 98,7]
Personnes de 75 à 84 ans								
79,4 [78,1 ; 80,6]	62,1 [59,4 ; 64,6]	50,6 [45,3 ; 55,4]	92,1 [90,2 ; 93,7]	Hospitalisations	87,1 [85,8 ; 88,2]	86,1 [84,6;87,5]	82,9 [79,9 ; 85,4]	97,6 [96,3 ; 98,4]
Personnes de 85 ans ou plus								
78 [76,5 ; 79,3]	49,7 [45,4 ; 53,6]	38,6 [30,6 ; 45,6]	90,4 [87,5 ; 92,6]	Hospitalisations	84,1 [82,6 ; 85,6]	73 [69,7 ; 76]	69,8 [64 ; 74,6]	96,6 [94,5 ; 97,8]

Lecture > La réduction de risque de développer une forme symptomatique de Covid-19 (respectivement une forme sévère donnant lieu à hospitalisation) est estimée à 61 % (respectivement 90 %) chez les personnes de 50 à 64 ans dont l'ancienneté de la deuxième injection est de plus de six mois, relativement aux non-vaccinés sur la période de 1^{er} au 14 novembre 2021.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Graphique 6 • Efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid-19 chez les personnes de 50 ans ou plus présentant une comorbidité et dans l'ensemble de la population, suivant l'ancienneté de la dose finale

Estimations du 1^{er} février au 14 novembre 2021



Lecture > La réduction de risque de développer une forme sévère donnant lieu (i) à une hospitalisation, (ii) à un passage en soins critiques, (iii) à un décès est estimée à (i) 84 %, (ii) 88 %, (iii) 85 % chez les personnes de 50 ans ou plus dont l'ancienneté de la deuxième injection est de plus de six mois, relativement aux non-vaccinés sur la période de 1^{er} au 14 novembre 2021. Pour les personnes de 50 ans ou plus présentant une comorbidité, de (i) 82 %, (ii) 85 %, (iii) 85 %.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Limites et discussion

Les limites de cette étude sont de plusieurs ordres. La méthode dite de *Test Negative Design* donne une estimation sans biais sous certaines hypothèses (annexe 2), dont l'applicabilité est difficilement évaluable et a pu varier au cours de la période d'étude.

Cette méthode repose sur des hypothèses fortes afin de pouvoir interpréter comme une efficacité vaccinale les estimations suivantes : (1) l'absence d'effet de sélection de certaines populations, au-delà des facteurs contrôlés dans les estimations, dans le recours à la vaccination, (2) la propension à se faire dépister en cas de symptômes est supposée ne pas être modifiée par la vaccination, (3) l'« incidence » des symptômes donnant lieu à un test symptomatique négatif (symptômes qui sont le reflet d'une autre cause que le Covid-19) dans la population des personnes se faisant dépister en cas de symptômes est supposée identique chez les personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas. Les variables de contrôle utilisées ont vocation à limiter le biais lié à la sélection (1), mais pourraient ne pas être suffisantes. En fonction de la période, un statut vaccinal donné peut refléter des facteurs inobservés : par exemple, les personnes non vaccinées de 50 ans ou plus en fin de période d'étude sont vraisemblablement particulières (personnes pour lesquelles la vaccination est contre-indiquée, ou encore personnes réfractaires à la vaccination). Le statut vaccinal pourrait affecter : (i) la perception de la nécessité de se faire dépister en cas de symptômes et (ii) la probabilité d'exposition au virus, si le fait d'être vacciné conduit à une augmentation des interactions sociales ou à une moindre application des gestes barrières ; remettant ainsi en question respectivement les hypothèses (2) et (3). La mise en place du pass sanitaire et, en fin de période, la fin de la gratuité systématique des tests de

dépistages le 15 octobre 2021 pour les non-vaccinés sans ordonnance est susceptible d'introduire une rupture dans le recours et les motifs de recours aux tests de dépistage avec déclaration de symptômes¹⁰. Néanmoins, nous n'observons pas de rupture nette dans le volume de tests *symptomatiques* de personnes non vaccinées de l'échantillon aux alentours du 15 octobre (alors qu'une telle baisse des tests de non-vaccinés asymptomatiques est observée à cette date). La sélection des tests symptomatiques serait de nature à limiter le biais lié aux comportements de recours aux tests, vraisemblablement impactés par les politiques d'accès au dépistage.

Au-delà des biais inhérents à une étude sur données observationnelles, certaines limites sont liées aux données et variables disponibles. L'information partielle sur les antécédents d'infection n'a pas permis de distinguer les populations infectées avant leur vaccination : ainsi, l'efficacité vaccinale mesurée à la suite de la première dose de vaccin peut partiellement refléter la stimulation d'une immunité préexistante. Cependant, les efficacités vaccinales mesurées entre 0 et quatorze jours suivant la première dose sont relativement limitées, ce qui suggère que ce biais n'est pas majeur. Des défauts d'appariement entre les trois sources analysées ont conduit à des restrictions d'échantillon sur les hospitalisations et les tests considérés (identification dans le référentiel VAC-SI afin d'attribuer un statut vaccinal, hospitalisations associées à un test RT-PCR positif) qui pourrait affecter la représentativité des résultats obtenus. Plus précisément, les estimations n'incluent que les patients hospitalisés de 50 ans ou plus avec passage en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques pour lesquels (en particulier) on dispose d'un test RT-PCR positif associé dans SI-DEP et qui sont présents au sein du référentiel VAC-SI ; ces patients représentent 52,9 % des hospitalisations. À ce jour, les corrections ayant permis d'améliorer l'appariement au cours du temps n'ont pas donné lieu à des révisions importantes des résultats. De plus, les résultats obtenus contre les formes sévères lors de la troisième vague sont proches de ceux obtenus dans l'étude EPI-PHARE, qui s'appuie sur le rapprochement du programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI, et de VAC-SI sur la base d'autres identifiants. Cela suggérerait que les limites évoquées, spécifiques au rapprochement des trois bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI sur la base d'un pseudonyme, ne sont pas de nature à affecter les estimations de façon conséquente. La sensibilité à certains choix méthodologiques (définition des personnes symptomatiques à inclure, exclusion des ciblage manuels, prise en compte ou non d'un délai d'incubation pour évaluer le statut vaccinal, estimation en une ou deux étapes) a été évaluée quand cela était possible. Les conclusions exposées dans l'étude auraient été peu modifiées, bien que certaines efficacités vaccinales estimées avec des choix alternatifs soient quantitativement un peu plus basses (annexe 3).

L'étude s'est limitée dans le champ étudié aux personnes de 50 ans ou plus. Les conclusions pourraient varier sur des populations plus jeunes. Nous n'avons pas cherché à distinguer les résultats par type de vaccin, alors que la durabilité de la protection vaccinale et la capacité à protéger contre les différents variants pourraient différer d'un vaccin à l'autre. Enfin, il convient de rappeler que les efficacités vaccinales estimées dans cette étude le sont à partir de la population des individus présentant des symptômes ; elles ne concernent de fait que les infections symptomatiques. L'efficacité vaccinale contre les formes asymptomatiques pourrait ne pas être identique.

¹⁰ La validité des hypothèses (2) et (3) pourrait dès lors être limitée.

■ CONCLUSION

La présente étude arrive à des constats cohérents avec les autres études menées par ailleurs sur données françaises, ainsi qu'avec la littérature internationale. Durant la période du 1^{er} février au 14 novembre et pour les vaccins utilisés dans la campagne vaccinale française, l'efficacité vaccinale **contre les formes symptomatiques** atteint son maximum dans les premières semaines après la deuxième dose, puis décline. Six mois après la deuxième dose (hors rappel), chez les personnes de 50 ans ou plus, elle s'établirait à 57 % contre 86 % dans les quinze à trente jours suivant cette injection. La baisse de l'efficacité du vaccin observée sur les données les plus récentes serait plus importante pour les personnes les plus âgées.

En revanche, l'efficacité des vaccins **contre les formes sévères** chez les personnes de 50 ans ou plus aurait plus modérément décliné sur cette période. Six mois après l'injection entraînant la complétude du parcours vaccinal (*i.e.* hors rappel), chez les personnes de 50 ans ou plus, elle s'établirait à 84 %, contre 88 % dans les trois mois suivant cette injection. Les efficacités vaccinales contre les hospitalisations les moins favorables s'établiraient à 70 % chez les 85 ans ou plus et à 82 % chez les personnes présentant des comorbidités, plus de six mois après la deuxième injection. Les plus âgés connaissent une baisse plus marquée de l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations en fonction de l'ancienneté de la dose. Les efficacités vaccinales contre les formes sévères entraînant un décès à l'hôpital sont très proches de celles mesurées contre les hospitalisations. Elles sont légèrement supérieures contre le passage en soins critiques.

Enfin, les premières estimations de l'effet de la dose de rappel suggèrent une efficacité importante contre les formes symptomatiques (92 %) et contre les hospitalisations (98 %).

■ POUR EN SAVOIR PLUS

Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., Gallagher, E., Chand, M., Brown, K., Ladhani, S. and Ramsay, M., (2021a). [Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. medRxiv.](#)

Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Gower, C., Ramsay, M. and Bernal, J.L., (2021b). [Effectiveness of BNT162b2 \(Comirnaty, Pfizer-BioNTech\) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. medRxiv.](#)

Bar-On, Y.M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., Mizrahi, B., Alroy-Preis, S., Ash, N., Milo, R. and Huppert, A. (2021). [Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine, 385\(15\), pp. 1393-1400.](#)

Bouillon, K., Baricault, B., Botton, J., Jabagi, M.J., Bertrand, M., Semenzato, L., Le Vu, S., Drouin, J., Dray-Spira, R., Weill, A., Zureik, M. (2021, octobre). [Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système national des données de santé \(SNDS\) – actualisation jusqu'au 20 juillet 2021.](#) Rapport d'études EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM.

Chung, H., He, S., Nasreen, S., Sundaram, M.E., Buchan, S.A., Wilson, S.E., Chen, B., Calzavara, A., Fell, D.B., Austin, P.C. and Wilson, K.(2021). [Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada. BMJ 2021; 374:n1943.](#)

Dean, N.E., Hogan, J.W. and Schnitzer, M.E. (2021). [Covid-19 Vaccine Effectiveness and the Test-Negative Design. The New England Journal of Medicine.](#)

DREES (2021, octobre). [Statistiques issues des données appariées entre SI-VIC, SI-DEP, VAC-SI : amélioration de la méthode et révision des statistiques produites.](#)

Goel, R.R., Painter, M.M., Apostolidis, S.A., Mathew, D., Meng, W., Rosenfeld, A.M., Lundgreen, K.A., Reynaldi, A., Khoury, D.S., Pattekar, A. and Gouma, S. (2021). [mRNA Vaccination induces durable immune memory to SARS-CoV-2 with continued evolution to variants of concern. Biorxiv.](#)

Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y.M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E.J., Milo, R., Alroy-Preis, S., Ash, N. and Huppert, A. (2021). [Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. New England Journal of Medicine.](#)

Jabagi, M.J., Botton, J., Baricault, B., Bouillon, K., Bertrand, M., Semenzato, L., Le Vu, S., Drouin, J., Weill, A., Dray-Spira, R., Zureik, M. (2021, octobre). [Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système national des données de santé \(SNDS\).](#) Rapport d'études EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM.

Jackson, M.L. and Nelson, J.C., (2013). [The Test-Negative Design for estimating influenza vaccine effectiveness. Vaccine, 31\(17\), pp. 2165-2168.](#)

Breslow, N.E., Day, N.E., Halvorsen, K.T., Prentice, R.L. and Sabai, C., (1978). [American Journal of Epidemiology, 108\(4\), pp. 299-307.](#)

Levin, E.G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., Doolman, R., Asraf, K., Mendelson, E., Ziv, A. and Rubin, C. (2021). [Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. New England Journal of Medicine.](#)

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. (2021). [Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ, 373.](#)

Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G. and Myers, R. (2021). [Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B. 1.617. 2 \(Delta\) variant. N Engl J Med, pp. 585-594.](#)

Santé Publique France (2021, juillet). [Encourager la vaccination face à l'augmentation de la circulation variants : un enjeu majeur pour continuer à contenir l'épidémie. Point épidémiologique Covid-19 du 1^{er} juillet 2021](#)

Stowe, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Utsi, L. and Simmons, R. (2021). [Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta \(B. 1.617. 2\) variant. Public Health England.](#)

Tartof, S.Y., Slezak, J.M., Fischer, H., Hong, V., Ackerson, B.K., Ranasinghe, O.N., Frankland, T.B., Ogun, O.A., Zamparo, J.M., Gray, S. and Valluri, S.R. (2021). [Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 398\(10309\), pp. 1407-1416.](#)

Tenforde, M.W., Patel, M.M., Ginde, A.A., Douin, D.J., Talbot, H.K., Casey, J.D., Mohr, N.M., Zepeski, A., Gaglani, M., McNeal, T. and Ghamande, S. (2021). [Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA vaccines for preventing Covid-19 hospitalizations in the United States. *Clin. Infect. Dis.*](#)

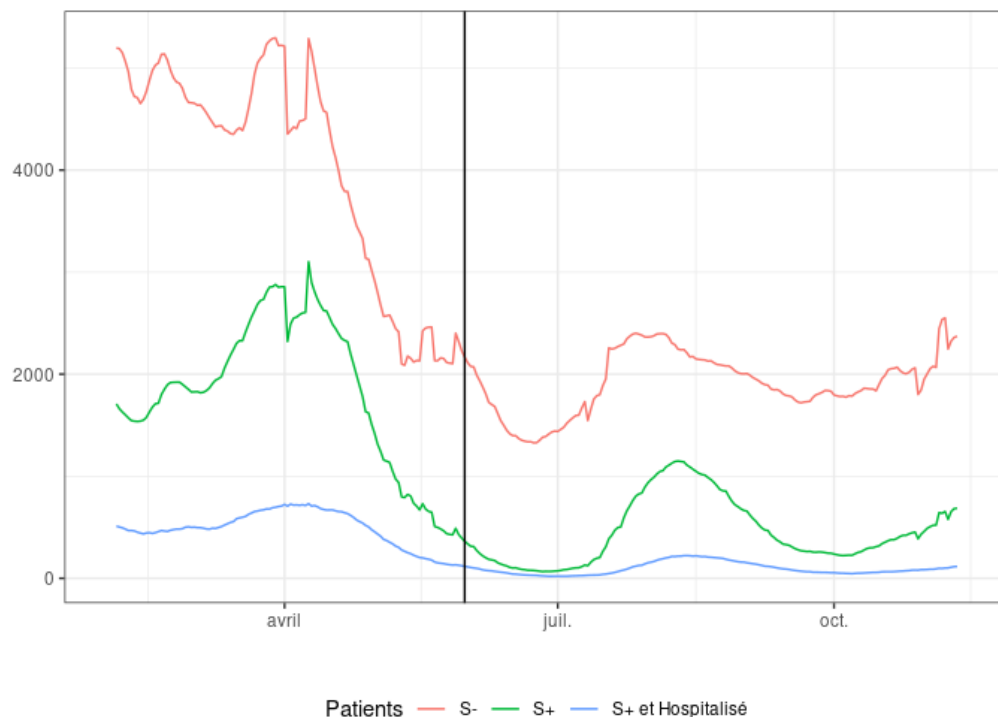
Thompson, M.G., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S.W., Naleway, A.L., Ong, T.C., DeSilva, M.B., Natarajan, K., Bozio, C.H., Lewis, N. and Dascomb, K. (2021). [Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings. *New England Journal of Medicine*, 385\(15\), pp. 1355-1371.](#)

World Health Organization (2021). [Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness: interim guidance, 17 March 2021 \(No. WHO/2019-nCoV/vaccine_effectiveness/measurement/2021.1\).](#)

Annexe A. Description de l'échantillon

Graphique A1 • Répartition dans le temps des tests des cas symptomatiques positifs et hospitalisés et des témoins symptomatiques négatifs (moyenne mobile sur sept jours glissants)

Échantillons d'estimation, 1^{er} février au 14 novembre 2021



Lecture > Les cas S+ et les témoins S- sont ceux de l'échantillon mobilisé dans les estimations d'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques. Les cas S+, hospitalisés ou non, sont ceux mobilisés dans les modèles de risque d'hospitalisation suite à un test symptomatique. Les restrictions d'échantillon sont décrites dans la section « Définitions et construction de l'échantillon ».

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Tableau A1 • Effectifs par statuts vaccinaux parmi les personnes testées présentant des symptômes de l'échantillon

Estimations durant la période du 1^{er} février au 14 novembre 2021

Profil des personnes testées	Non vaccinés	Primo-dose récente	Primo-dose efficace	Vaccinés complets < 3 M	Vaccinés complets 3 à 6 M	Vaccinés complets + 6 M	Vaccinés complets et rappel	Total
Personnes dépistées (PCR) et symptomatiques	687 463	45 016	91 972	131 769	111 475	22 623	8 026	1 098 344
Personnes hospitalisées	58 089	4 667	4 323	2 740	2 761	873	69	73 522
Personnes négatives (PCR) et symptomatiques	457 758	30 387	77 979	118 534	95 078	18 773	7 725	806 234
Personnes positives (PCR) et symptomatiques	229 705	14 629	13 993	13 235	16 397	3 850	301	292 110

Lecture > Les définitions utilisées pour définir les personnes hospitalisées et symptomatiques sont décrites dans la section « Définitions et construction de l'échantillon ». Le statut vaccinal est celui en date de prélèvement.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Annexe B. Calcul de l'efficacité vaccinale

L'efficacité vaccinale est la proportion évitée d'épisodes symptomatiques de la maladie (respectivement d'hospitalisations) dans la population vaccinée par rapport à une situation où cette population ne l'aurait pas été, ou autrement dit, la réduction de risque de développer une forme symptomatique imputable à la vaccination. Si le vaccin est distribué aléatoirement dans la population comme c'est le cas des essais randomisés, de façon à ce que le statut vaccinal ne reflète pas d'autres caractéristiques particulières que la protection vaccinale, elle peut être estimée par comparaison des populations vaccinées et des populations non vaccinées, qui servent de « contrefactuel » (ou « témoins ») à l'aide de la formule suivante (équation 1) :

$$VE(S_+) = \frac{P(S_+|V = 0) - P(S_+|V = 1)}{P(S_+|V = 0)} = 1 - \frac{P(S_+|V = 1)}{P(S_+|V = 0)} \quad (1)$$

où S_+ désigne les personnes symptomatiques au Covid-19, confirmées par un test RT-PCR positif au SARS-CoV-2, $P(S_+|V = 0)$ désigne la proportion de personnes symptomatiques et positives parmi la population non vaccinée, $P(S_+|V = 1)$ la proportion de personnes symptomatiques et positives parmi la population vaccinée.

La méthode du test négatif répond à deux enjeux (Jackson et Nelson, 2013) :

1. Les cas symptomatiques positifs S_+ ne sont pas tous observés par le système de surveillance, ils ne sont observés que pour une population particulière, qui en cas de symptômes a recours à un test de dépistage, caractéristique que l'on note $D = 1$.

2. Cette population particulière qui a recours à un test de dépistage peut différer de la population générale en ce qui concerne la distribution du statut vaccinal en son sein.

Elle revient à comparer le statut vaccinal des personnes symptomatiques au Covid-19 (confirmées par RT-PCR) – population notée S_+ , à celui des personnes ayant des symptômes similaires à ceux du Covid-19, néanmoins non imputables au Covid-19 (test RT-PCR négatif) et ayant recours à un test de dépistage – population notée S_- .

Cette méthode propose de calculer l'efficacité vaccinale à partir de l'expression suivante où toutes les quantités peuvent être estimées à partir des données de dépistage enrichies du statut vaccinal (équation 2) :

$$VE(S_+) = 1 - \frac{\frac{P(V = 1 | S_+ \& D = 1)}{P(V = 0 | S_+ \& D = 1)}}{\frac{P(V = 1 | S_- \& D = 1)}{P(V = 0 | S_- \& D = 1)}} = 1 - \frac{\frac{P(+ | V = 1 \& S \& D = 1)}{P(- | V = 1 \& S \& D = 1)}}{\frac{P(+ | V = 0 \& S \& D = 1)}{P(- | V = 0 \& S \& D = 1)}} \quad (2)$$

L'efficacité vaccinale est donc déduite de la comparaison du rapport de chances (*odd ratio*) d'être vacciné parmi les personnes dépistées, symptomatiques et positives ($S_+ \& D = 1$) et les personnes dépistées, symptomatiques et négatives ($S_- \& D = 1$) ou de façon équivalente, en appliquant la règle de Bayes, du rapport de chances d'être positif parmi les personnes vaccinées, symptomatiques et dépistées ($V = 1 \& S \& D = 1$) et les personnes non vaccinées, symptomatiques et dépistées ($V = 0 \& S \& D = 1$). Implicitement, une cause tierce de symptômes compatibles avec le Covid-19 et indépendante de celle-ci est supposée être à l'origine du dépistage des patients S_- . Grâce à cette cause tierce, une estimation de la distribution relative des statuts vaccinaux parmi des personnes comparables aux personnes S_+ est obtenue. Ces personnes sont comparables au sens où elles seraient issues de la même population particulière qui se fait dépister quand elle a des symptômes. L'avantage, ici, est que les populations $S \& D = 1$ sont observées, contrairement à l'ensemble des personnes symptomatiques.

Plus formellement, il est possible de passer de l'expression « idéale » (1) – infaisable sur données observationnelles – à l'expression estimée (2) en formulant un certain nombre d'hypothèses.

Pour ignorer que le vaccin n'a pas été attribué aléatoirement dans la population, il faut supposer que, parmi les personnes dépistées et symptomatiques, le gain à la vaccination¹¹ est indépendant du statut vaccinal. Cela implique que les personnes dont le gain attendu de la vaccination est le plus grand n'ont pas une propension plus importante à être vaccinées. Étant donné les critères d'éligibilité ayant eu cours en France, où les plus exposés ou les plus à risques ont pu bénéficier en premier de la vaccination, cette hypothèse nécessite *a minima* de comparer des strates de population similaires au sens de ces critères d'éligibilité (âge, présence de comorbidité). On introduit ainsi des variables de contrôle afin de se rapprocher d'une situation où cette hypothèse pourrait être vérifiée. Au sein d'une strate d'âge et à comorbidité comparable, il faut néanmoins supposer que le fait d'avoir eu recours à la vaccination sur la période de l'étude n'est pas corrélé au gain attendu de la vaccination.

À partir de l'équation (1), on peut ensuite montrer par la règle de Bayes que :

$$VE(S_+) = 1 - \frac{\frac{P(V = 1 | S_+)}{P(V = 0 | S_+)}}{\frac{P(V = 1)}{P(V = 0)}}$$

Ainsi, une deuxième façon de calculer l'efficacité vaccinale est de comparer le rapport de chances (*odd ratio*) de vaccination parmi les malades et parmi l'ensemble de la population.

On fait ensuite l'hypothèse que l'efficacité du vaccin parmi les personnes qui, en cas de symptômes, se font dépister $D = 1$ est la même que parmi l'ensemble de la population, ce qui permet d'établir que (équation 3) :

$$VE(S_+) = VE(S_+ | D = 1) = 1 - \frac{\frac{P(V = 1 | S_+ \& D = 1)}{P(V = 0 | S_+ \& D = 1)}}{\frac{P(V = 1 | D = 1)}{P(V = 0 | D = 1)}} \quad (3)$$

On suppose implicitement que la variable D est une caractéristique fixe de la population, qui n'est pas modifiée par le statut vaccinal ou la politique de dépistage en vigueur.

Enfin, on suppose l'existence d'une autre cause de symptômes compatibles avec le Covid-19 et indépendante du statut vaccinal, qui touche de la même façon (avec la même incidence) les personnes vaccinées et les non-vaccinées qui se font dépister en cas de symptômes : $P(S_- | V = 1 \& D = 1) = P(S_- | V = 0 \& D = 1)$ ce qui implique :

$$\frac{P(V = 1 | S_- \& D = 1)}{P(V = 0 | S_- \& D = 1)} = \frac{P(V = 1 | D = 1)}{P(V = 0 | D = 1)}$$

Autrement dit, la distribution du statut vaccinal dans la population dépistée S_- renseigne sur la distribution du statut vaccinal dans la population qui, en cas de symptômes, a recours à un test de dépistage. En introduisant cette expression au dénominateur de l'équation (3), on retrouve l'équation (2).

L'équation (2) s'écrit en fonction d'un « *odd ratio* » que l'on peut estimer par régression logistique conditionnelle où la variable expliquée est le résultat du test, la variable explicative le statut vaccinal, et l'échantillon est constitué de personnes dépistées et symptomatiques (on omet le conditionnement à cette population dans la suite pour alléger les notations). Dans des strates j d'individus i comparables (rendus préalablement comparables par un appariement cas-témoins), on suppose que la probabilité d'être testé positif en fonction du statut vaccinal s'écrit :

$$P(+_i | V_i) = \frac{\exp(\alpha_j + \beta V_i)}{1 + \exp(\alpha_j + \beta V_i)}$$

L'*odd ratio* que l'on cherche à estimer est $\exp(\beta)$. α_j , un paramètre capturant la particularité des individus de la strate j au regard de la propension à être vaccinés et au risque épidémique en vigueur notamment. En maximisant la vraisemblance conditionnelle à l'ensemble des observations cas-témoins, on obtient une estimation $\hat{\beta}$ du paramètre β (Breslow, 1978). Finalement, on estime l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques à l'aide de :

$$VE(S_+) = 1 - \exp(\hat{\beta})$$

¹¹ Le gain à la vaccination serait ici la différence, pour une personne vaccinée, entre le résultat du test et le résultat du test si elle n'avait pas été vaccinée, la deuxième situation n'étant, par définition, pas observée.

Pour l'estimation de l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations, l'estimation idéale visée est :

$$VE(H) = 1 - \frac{P(H|V = 1)}{P(H|V = 0)}$$

En supposant que $P(H) = P(H|S_+)P(S_+)$, soit que les hospitalisations imputables au Covid-19 font suite à une forme symptomatique confirmée par RT-PCR :

$$VE(H) = 1 - \frac{P(H|S_+ \& V = 1)}{P(H|S_+ \& V = 0)} * \frac{P(S_+|V = 1)}{P(S_+|V = 0)}$$

On a recours au raisonnement précédent pour estimer $\frac{P(S_+|V=1)}{P(S_+|V=0)}$ par $\exp(\hat{\beta})$. Pour estimer $\frac{P(H|S_+ \& V=1)}{P(H|S_+ \& V=0)}$, on a recours à un modèle de durée de Cox qui est adapté aux données de durées (censurées, fin de suivi...), et qui suppose que la fonction de hasard (probabilité d'être hospitalisé entre les dates t et $t+dt$ suite au test symptomatique, sachant qu'on n'est pas hospitalisé avant t) est de la forme suivante :

$$h(t) = h_0(t)\exp(\alpha V_i + X_i \gamma)$$

Ce modèle est appliqué à la population des personnes symptomatiques et confirmées par RT-PCR, en contrôlant pour les mêmes variables que pour l'appariement cas-témoins. Le *hazard ratio* estimé est $\exp(\hat{\alpha})$. Finalement, l'efficacité contre les formes sévères de Covid-19 donnant lieu à une hospitalisation est estimée par :

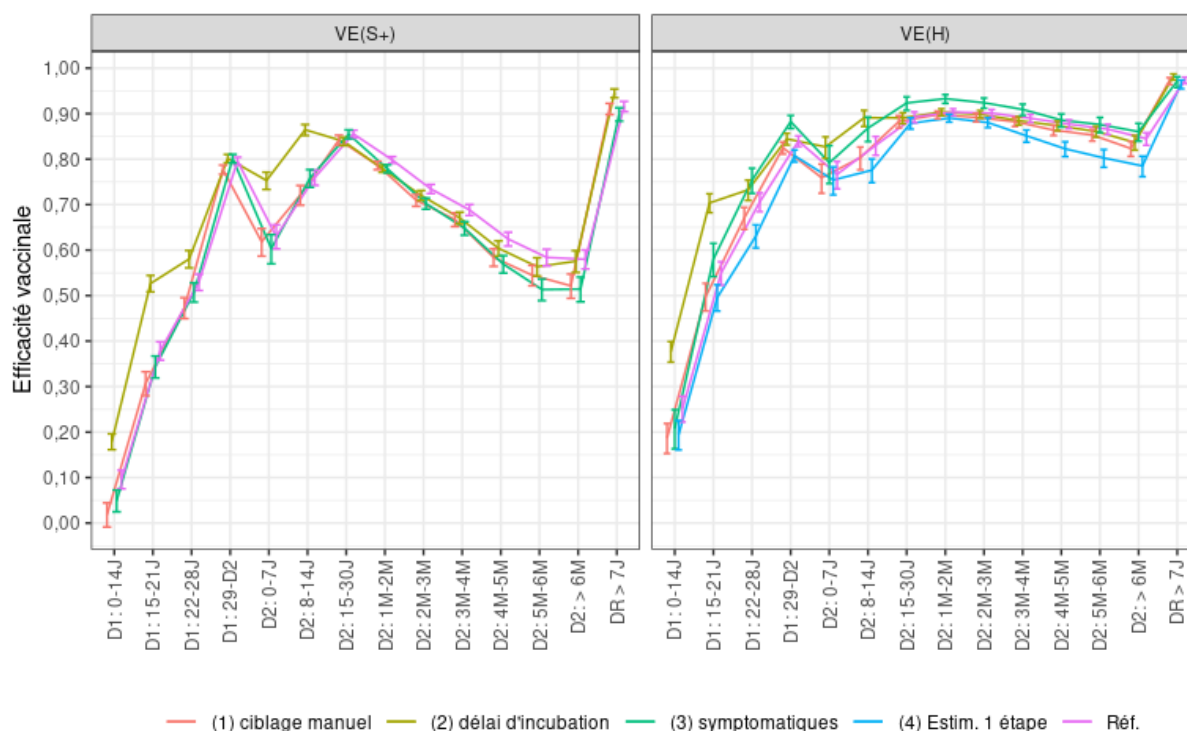
$$VE(H) = 1 - \exp(\hat{\alpha} + \hat{\beta})$$

Annexe C. Analyses de sensibilité

Plusieurs choix méthodologiques peuvent être sujets à discussion. Nous évaluons dans quelles mesures des choix alternatifs auraient pu modifier les conclusions de cette étude.

- Les personnes ciblées manuellement dans VAC-SI par un professionnel de santé ont été exclues. Alternative : elles sont reclassées avec les personnes présentant des comorbidités.
- Le statut vaccinal est évalué en date de prélèvement. Alternative : afin de tenir compte d'une période d'incubation entre l'infection et l'apparition des symptômes, le statut vaccinal est estimé à sept jours avant la date de prélèvement.
- Un patient avec un test RT-PCR positif associé à une hospitalisation, quand elle n'est pas indiquée comme ayant un motif de recours « hors Covid-19 » est considéré dans l'échantillon des personnes dépistées symptomatiques et positives, afin de couvrir plus largement les hospitalisations observées. Dès lors, le critère d'inclusion dans l'échantillon du *Test Negative Design* ne repose plus exclusivement sur le recours au dépistage en cas de symptômes. De plus, ce choix dépend de la qualité de la variable « motif de recours » à l'hospitalisation, qui pourrait être mal renseignée (par défaut, à « pour Covid-19 », ce qui serait problématique dans le contexte d'une politique de dépistage systématique lors des hospitalisations). Alternative : les personnes dépistées et symptomatiques sont définies exclusivement sur la base de la déclaration de symptômes dans SI-DEP.
- L'estimation de la protection conférée par le vaccin contre les hospitalisations est décomposée en deux étapes. Une méthode d'estimation en une seule étape a récemment été employée par Andrews, *et al.* (2021a) : les cas sont directement définis comme les patients hospitalisés à la suite d'un test positif avec déclaration de symptômes, et les témoins comme les personnes dépistées avec déclaration de symptômes mais négatives. Alternative : estimer la $VE(H)$ en une seule étape par régression logistique conditionnelle avec un appariement cas-témoin, portant cette fois sur les cas hospitalisés.

Graphique C1 • Estimations alternatives d'efficacité vaccinale en modifiant certaines hypothèses et choix méthodologiques



Lecture > La référence correspond au graphique 3, et est comparée aux courbes alternatives que l'on aurait obtenues pour les modifications méthodologiques listées dans cette section.

Source > SI-DEP-VAC-SI-SI-VIC, calculs DREES.

Quelle que soit l'alternative considérée, la différence d'hypothèse ou de choix méthodologique retenu par rapport à l'estimation de référence ne modifie pas sensiblement les conclusions qui peuvent en être tirées.

Les Dossiers de la DREES

N° 90 • décembre 2021

Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves
de Covid-19

Directeur de la publication
Fabrice Lengart

Responsable d'édition
Valérie Bauer-Eubriet

ISSN
2495-120X

Ministère des Solidarités et de la Santé
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)

14 avenue Duquesne - 75 350 paris 07 SP
Retrouvez toutes nos publications sur drees.solidarites-sante.gouv.fr et nos données sur www.data.drees.sante.fr
