

## Efficacité en vie réelle de la vaccination pour la prévention des infections symptomatiques COVID-19

### ► Points clés

- **50%** environ d'efficacité des vaccins actuellement utilisés en France contre l'infection SARS-CoV-2 symptomatique, après **une seule dose**
- **92,3%** d'efficacité contre **Alpha**, **84,5%** contre **Delta** et **68,6%** contre **Omicron**, huit à trente jours après **la primo-vaccination complète**
- **63,8%** et **74,1%** d'efficacité contre **Delta** trois à quatre mois après **la primo-vaccination complète** avec le vaccin **Cominarty®** (Pfizer-BioNTech) et **Spikevax®** (Moderna)
- Seulement **19,8%** et **27,4%** d'efficacité contre **Omicron** trois à quatre mois après **la primo-vaccination complète** avec le vaccin **Cominarty®** (Pfizer-BioNTech) et **Spikevax®** (Moderna)
- Plus de **90%** d'efficacité contre **Delta** mais environ **50%** contre **Omicron**, deux à quatre mois après le **rappel** par les vaccins ARNm
- Efficacité du vaccin **Spikevax®** supérieure à celle du vaccin **Cominarty®**, en particulier chez les personnes de 50 ans et plus

## ► Méthode

L'analyse repose sur un appariement effectué fin janvier 2022 entre la base SI-DEP, contenant l'ensemble des tests PCR et antigéniques effectués en France, et la base VAC-SI, dans laquelle est enregistré le statut vaccinal de l'ensemble de la population éligible à la vaccination COVID-19. L'analyse a porté sur une période de 12 mois entre le 11 janvier 2021 et le 10 janvier 2022 et sur la population âgée de 12 ans et plus. Il s'agit d'une étude cas-témoins. Les cas correspondaient à des personnes avec un test RT-PCR positif réalisé moins de 7 jours après la survenue de symptômes évocateurs de COVID-19 et les témoins à des personnes avec un test RT-PCR négatif réalisé moins de 7 jours après la survenue de symptômes évocateurs de COVID-19. L'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques a été estimée en comparant la proportion de personnes vaccinées chez les personnes infectées (les cas) et les personnes non infectées (les témoins). L'analyse a été effectuée par régression logistique conditionnelle multivariée, les cas et les témoins étant appariés sur l'âge, la semaine de test et le lieu de domicile (défini par l'EPCI, Établissement public de coopération intercommunale). L'âge, le sexe, le type de résidence (à domicile ou en institution), la présence d'au moins une comorbidité, et le fait d'être ou non un professionnel de santé ont été inclus comme variables d'ajustement dans le modèle.

L'analyse a permis d'estimer la perte de protection en fonction du temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin reçue, l'efficacité en fonction des différents variants qui ont circulé en France en 2021 et a permis de comparer l'efficacité des deux vaccins ARNm qui ont été principalement utilisés en France, Cominarty® de Pfizer-BioNTech et Spikevax® de Moderna. Les différents variants ont été déterminés à partir des résultats des RT-PCR de criblage. Les infections liées à des virus portant la mutation L452R ont été considérées comme dues au variant Delta à partir du 07/06/2021, date à partir de laquelle les données de séquençage montraient une contribution du variant Delta parmi les résultats de criblage positifs pour la mutation L452R supérieure à 90%.

Les schémas de vaccination hétérologues (vaccins différents utilisés en fonction des doses) ont été exclus de l'analyse ainsi que les schémas de primo-vaccination comportant 3 doses ou plus, recommandés essentiellement pour les personnes présentant une immunodépression.

## ► Résultats

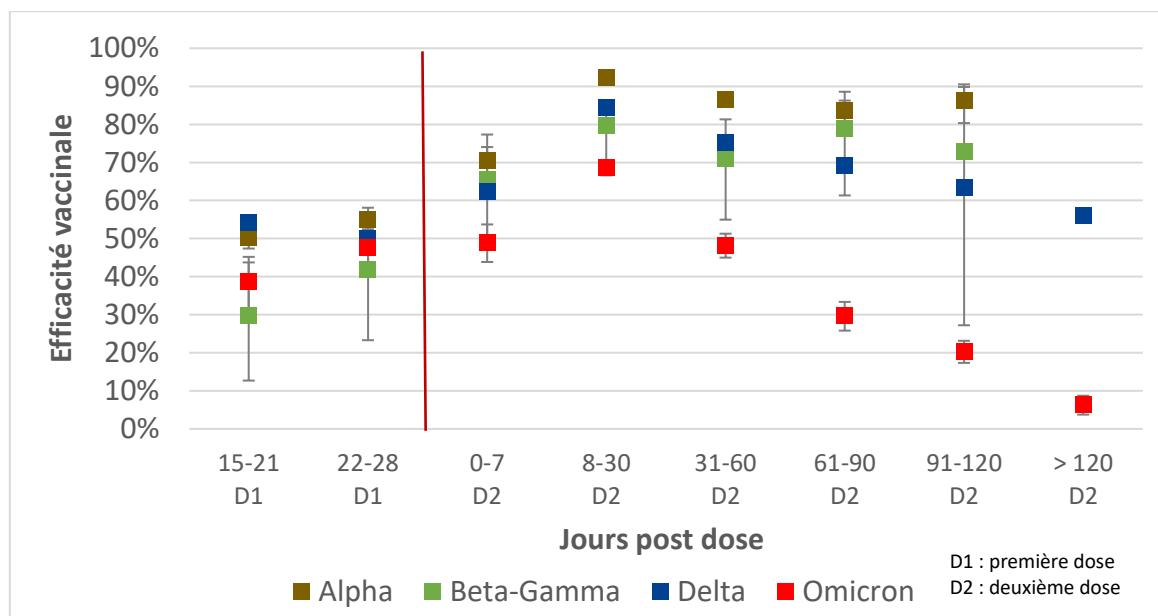
Une première analyse a consisté à estimer l'efficacité vaccinale de l'ensemble des vaccins administrés (qu'il s'agisse de vaccins à ARNm ou à adénovirus) contre les différents variants, en fonction du temps écoulé après chacune des deux premières doses. Elle a porté sur 805 285 cas et 1 264 123 témoins.

Les résultats sont présentés dans la figure 1. Ils montrent des estimations d'efficacité vaccinale après la première dose autour de 50%, contre Alpha, Delta et Omicron, légèrement plus faibles contre les variants Beta et Gamma. Faute d'effectifs suffisants, il n'a pas été possible de distinguer entre ces deux derniers variants qui ont peu circulé en France.

Après la seconde dose, les niveaux d'efficacité et de maintien de cette efficacité différent selon les variants :

- Contre le variant Alpha, l'efficacité mesurée la seconde semaine après l'injection dépasse 90% (92,3%) et persiste à un niveau élevé, entre trois et quatre mois après l'injection (86,3%) ;
- Contre les variants Beta/Gamma, l'efficacité mesurée la seconde semaine après l'injection est proche de 80% (79,7%) et diminue peu avec le temps (72,8% entre trois et quatre mois après l'injection). Cependant les faibles effectifs concernant ces variants conduisent à de larges intervalles de confiance ;
- Concernant le variant Delta, l'efficacité mesurée la seconde semaine après l'injection (84,5%) est un peu inférieure à celle estimée contre le variant Alpha. Elle diminue rapidement pour n'être plus que de 63,5% entre trois et quatre mois après l'injection ;
- Concernant le variant Omicron, l'efficacité mesurée la seconde semaine après l'injection n'atteint pas 70% (68,6%) et diminue très rapidement pour n'être plus que de 20,3% entre trois et quatre mois après l'infection.

Figure 1 : Efficacité vaccinale (tous vaccins confondus) sur les infections symptomatiques de COVID-19 en fonction du nombre de jours écoulés après chaque dose de vaccin et du variant– Sujets âgés de 12 ans et plus – période du 11/01/2021 au 10/01/2022



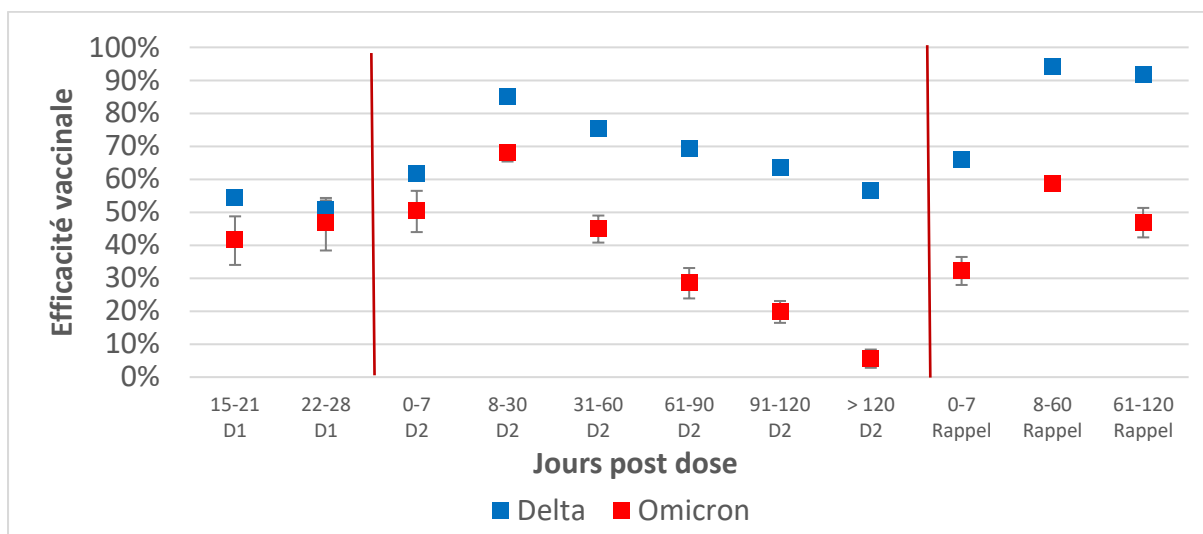
La suite de l'analyse porte sur les infections causées par les variants Delta et Omicron et sur chacun des deux vaccins ARNm. Elle a porté sur 486 690 cas et 662 532 témoins. Il n'a pas été possible de générer d'estimations pour les vaccins à adénovirus de Janssen et d'Astra-Zeneca (Vaxzevria®), de par les effectifs insuffisants de personnes vaccinées et la fréquence des schémas hétérologues utilisés pour la complétion de la primo-vaccination ou les rappels (poursuite fréquente de la série vaccinale par un vaccin ARNm après une initiation avec un vaccin à adénovirus, conformément aux recommandations officielles).

Cette analyse a permis des premières estimations d'efficacité vaccinale à la suite de l'administration du rappel.

### **Efficacité du vaccin Cominarty® contre les variants Delta et Omicron**

La figure 2a illustre la différence d'efficacité du vaccin Cominarty® de Pfizer en fonction du variant pour les sujets âgés de 12 ans et plus. L'efficacité mesurée la seconde semaine après la seconde injection est de 85,1% contre Delta et de 68,0% contre Omicron. La différence d'efficacité entre les 2 variants augmente avec le temps : entre trois et quatre mois après la seconde dose, l'efficacité contre Delta est de 63,8% alors qu'elle n'est plus que 19,8% contre Omicron. Si le rappel parvient à restaurer une efficacité très élevée contre Delta, supérieure à 90% (91,9%) entre deux et quatre mois après l'injection, l'efficacité avec un recul analogue, n'est que de 47% contre Omicron.

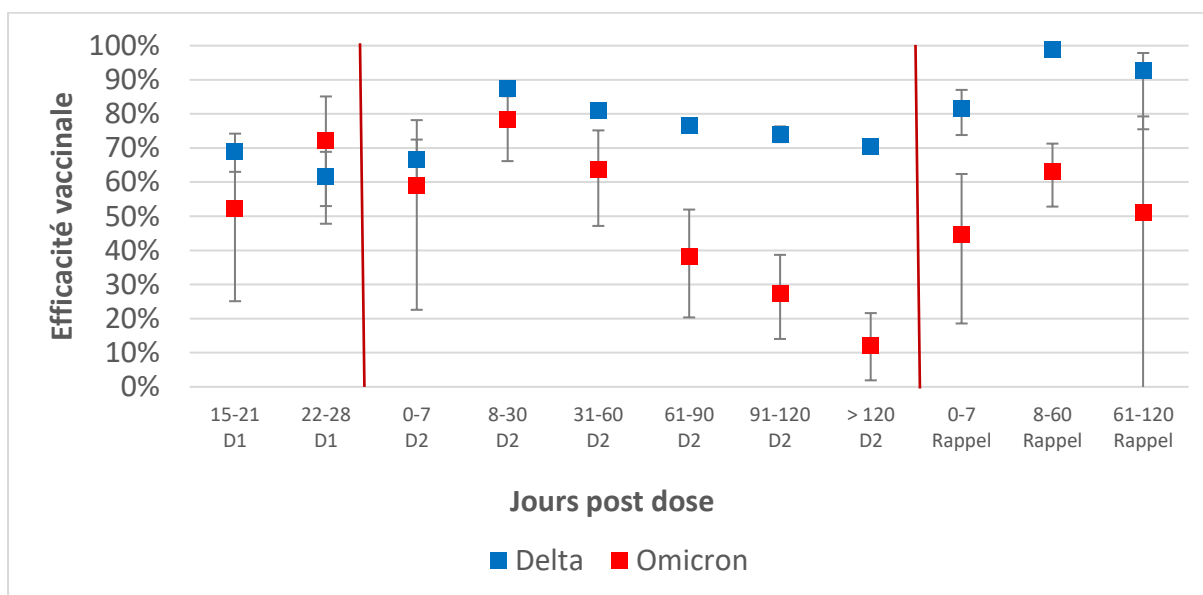
Figure 2 a : Efficacité vaccinale du vaccin Cominarty® de Pfizer sur les infections symptomatiques COVID-19 en fonction du nombre de jours écoulés après chaque dose – Sujets âgés de 12 ans et plus - Cas liés aux variants Delta et Omicron



### Efficacité du vaccin Spikevax® contre les variants Delta et Omicron

La figure 2b montre, pour le vaccin Spikevax® de Moderna, des tendances similaires. Les estimations d'efficacité vaccinale contre Omicron sont entourées d'une plus large incertitude, ce vaccin ayant été moins utilisé. On retrouve une efficacité légèrement moindre contre Omicron dès l'administration de la seconde dose (efficacité mesurée la seconde semaine après l'injection de 87,3% contre Delta et de 78,4% contre Omicron). Comme pour Cominarty®, l'écart entre les niveaux d'efficacité contre les deux variants se creuse au cours du temps. L'efficacité mesurée entre trois et quatre mois après la seconde dose est de 74,1% contre Delta alors qu'elle n'est plus que de 27,4% contre Omicron. Comme pour Cominarty®, le rappel permet de retrouver une efficacité supérieure à 90% contre Delta (92,7% entre deux et quatre mois après l'injection) mais la restauration de la protection n'est que partielle contre Omicron (51,1% entre deux et quatre mois après l'injection).

Figure 2 b : Efficacité vaccinale du vaccin Spikevax® de Moderna sur les infections symptomatiques COVID-19 en fonction du nombre de jours écoulés après chaque dose – Sujets âgés de 12 ans et plus - Cas liés aux variants Delta et Omicron



La comparaison des figures 2a et 2b est en faveur de niveaux de protection conférés par le vaccin Spikevax® supérieurs à ceux conférés par le vaccin Cominarty®, quel que soit le variant et le délai écoulé depuis la dernière dose.

Les figures 3a et 3b, présentent les estimations d'efficacité pour les cas liés au variant Delta selon le vaccin ARNm utilisé, en séparant les personnes âgées de 12 à 49 ans de celles âgées de 50 ans et plus. Elles permettent de compléter cette observation. L'effectif insuffisant n'a pas permis d'estimer l'efficacité de Spikevax® administré en rappel chez les personnes de moins de 50 ans, ce vaccin n'étant pas recommandé en France dans cette indication au-dessous de l'âge de 30 ans.

Pour le vaccin Cominarty®, les efficacités estimées après la deuxième dose sont très proches dans les deux tranches d'âge et comparables également à celle du vaccin Spikevax® chez les personnes de 12-49 ans. En revanche, l'efficacité estimée par le vaccin Spikevax® chez les sujets de 50 ans et plus, après la deuxième dose, apparaît supérieure à celles des trois autres catégories, y compris à celle de ce même vaccin chez les sujets de moins de 50 ans. Ce résultat inattendu pourrait résulter de comportements différents vis-à-vis de l'exposition au virus en fonction de l'âge et du statut vaccinal, entraînant des biais dans les estimations en vie réelle d'efficacité vaccinale : les personnes âgées vaccinées pourraient avoir eu tendance à mieux se protéger du risque d'infection que les non vaccinées de même âge, alors que les personnes jeunes vaccinées, se considérant protégées et pas à risque de complications, pourraient au contraire avoir adopté des comportements plus à risque d'exposition vis-à-vis du SARS-CoV-2 que les personnes du même âge non vaccinées. De telles différences de comportement sont susceptibles d'avoir conduit à surestimer l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées et sous-estimer celle chez les personnes jeunes. Si ce biais était avéré, l'efficacité de Spikevax® chez les plus âgés pourrait se rapprocher de l'EV chez les plus jeunes, tandis que l'efficacité de Cominarty® chez les plus âgés pourrait devenir inférieure à celle estimée chez les plus jeunes. Une telle diminution de l'efficacité avec l'âge pour le vaccin Cominarty® et non pour le vaccin Spikevax® est cohérente avec les données de la littérature et pourrait résulter de la plus forte concentration en antigène vaccinal du vaccin Spikevax® par rapport à Cominarty®, permettant à Spikevax® de maintenir une efficacité élevée, dans le double contexte de l'échappement immunitaire du variant Delta et d'une moindre réponse vaccinale généralement observée chez les sujets les plus âgés.

Figure 3a : Efficacité vaccinale du vaccin Cominarty® de Pfizer sur les infections symptomatiques COVID-19 en fonction du nombre de jours écoulés après chaque dose et de l'âge - Cas liés au variant Delta

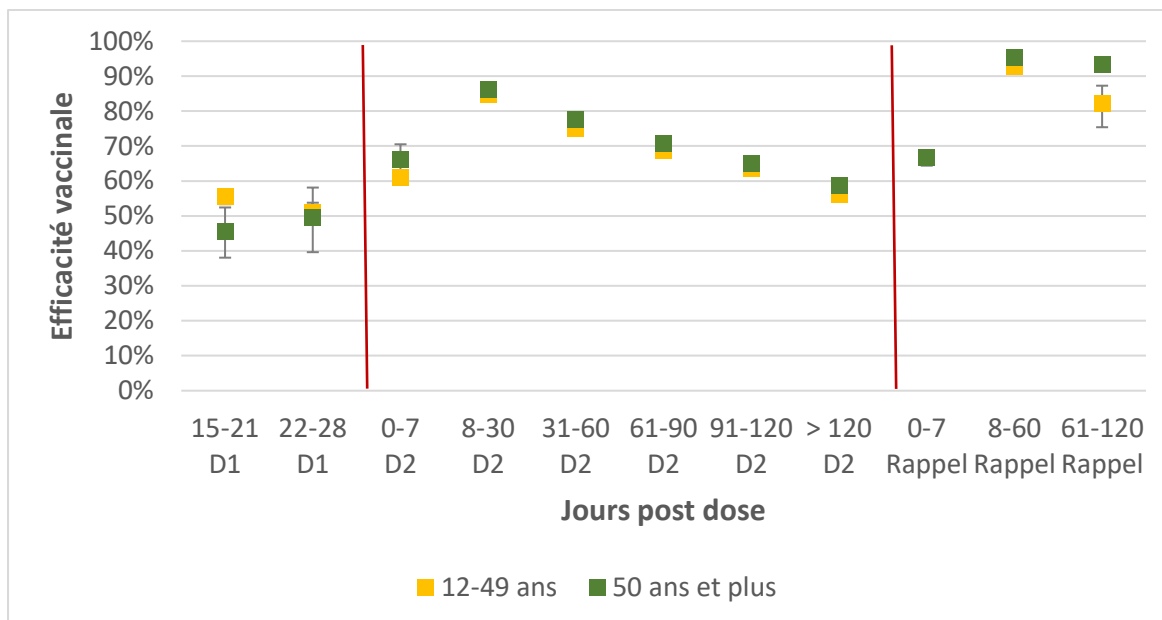
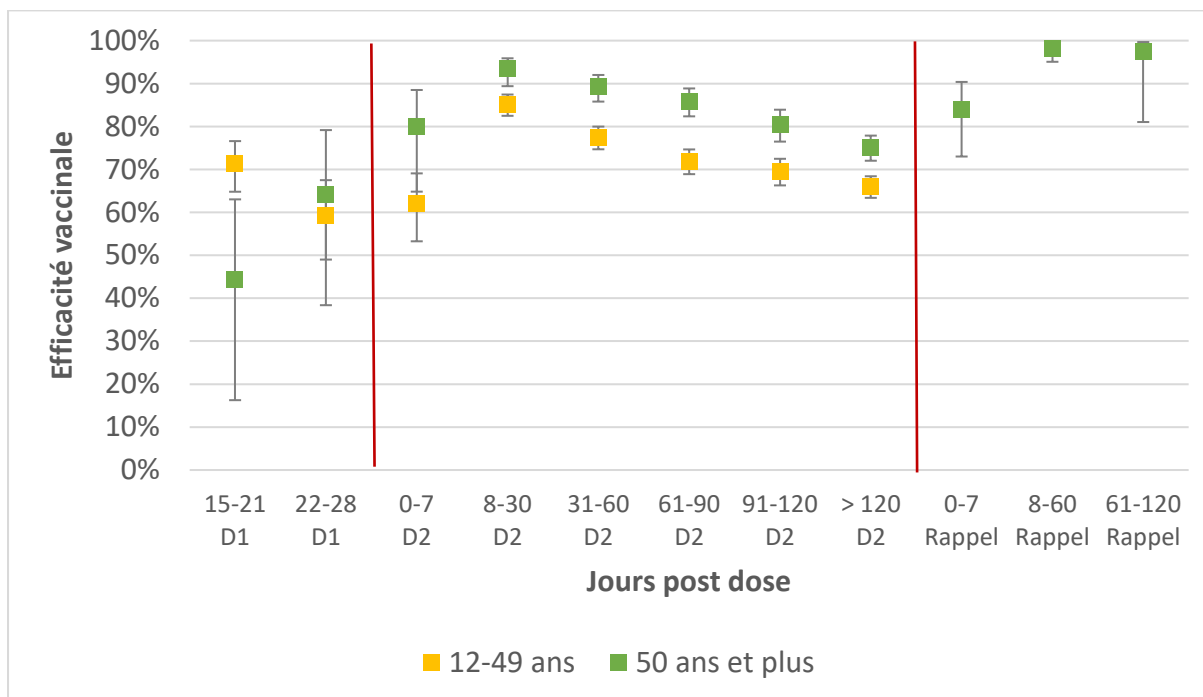


Figure 3b : Efficacité vaccinale du vaccin Spikevax® de Moderna sur les infections symptomatiques COVID-19 en fonction du nombre de jours écoulés après chaque dose et en fonction de l'âge - Cas liés au variant Delta



## ► Conclusions

- Les vaccins actuellement utilisés en France ont une efficacité limitée contre l'infection SARS-CoV-2 symptomatique après une seule dose, autour de 50% ;
- L'efficacité contre l'infection SARS-CoV-2 symptomatique est élevée, à l'issue des deux doses de la primovaccination mais elle est moindre contre le variant Delta et surtout le variant Omicron que contre le variant Alpha : huit à 30 jours après la deuxième dose l'efficacité contre Alpha est de 92,3%, contre Delta de 84,5% et contre Omicron de 68,6% ;
- Après la primo-vaccination complète, l'efficacité des vaccins ARNm décroît au fur et à mesure du temps, surtout contre le variant Omicron : trois à quatre mois après la deuxième dose elle varie entre 63,8% (vaccin Cominarty®) et 74,1% (vaccin Moderna) contre Delta, mais entre 19,8% (vaccin Cominarty®) et 27,4% (vaccin Moderna) contre Omicron ;
- Le rappel rétablit un niveau de protection élevé contre le variant Delta mais la restauration de l'efficacité contre le variant Omicron n'est que partielle : elle est supérieure à 90% contre Delta mais d'environ 50% contre Omicron, deux à quatre mois après le rappel ;
- L'efficacité du vaccin Spikevax® apparaît supérieure à celle du vaccin Cominarty®, en particulier chez les personnes de 50 ans et plus ;
- Ces données confortent les conclusions en faveur d'un échappement immunitaire important du variant Omicron pour la prévention de l'infection SARS-CoV-2 symptomatique, mais ne remettent pas en cause les données en faveur d'une protection élevée conférée par le rappel contre les formes graves dues au variant Omicron.