

Avis du Conseil scientifique COVID-19

12 janvier 2021

**ENTRE VACCINS ET VARIANTS :
UNE COURSE CONTRE LA MONTRE**

Membres du Conseil scientifique associés à cet avis :

Jean-François Delfraissy, Président
Laetitia Atlani Duault, Anthropologue
Daniel Benamouzig, Sociologue
Lila Bouadma, Réanimatrice
Simon Cauchemez, Modélisateur
Franck Chauvin, Médecin de santé publique
Pierre Louis Druais, Médecine de Ville
Arnaud Fontanet, Epidémiologiste
Marie-Aleth Grard, Milieu associatif
Aymeril Hoang, Spécialiste des nouvelles technologies
Bruno Lina, Virologue
Denis Malvy, Infectiologue
Yazdan Yazdanpanah, Infectiologue

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 12 janvier 2021 à 19H30.
Comme les autres avis du Conseil scientifique, cet avis a vocation à être rendu public.

Sommaire

POINTS CLES.....	3
INTRODUCTION.....	5
I. Emergence d'un nouveau clone plus transmissible du SARS-CoV-2 au Royaume-Uni et menace pour les pays européens	6
1. Nouvelles connaissances acquises sur le VOC depuis la note du 22 décembre 2020	6
2. Enquête Flash sur le VOC en France : environ 1% des RT-PCR positives sont dues au variant VOC.....	7
3. Le variant « sud-africain » 501Y.V2.....	8
4. Autres variants : importance du séquençage	8
II. Etat des lieux de l'épidémie de SARS-CoV-2 en France et en Europe.....	9
III. Vaccins et variant VOC, une course contre la montre.....	12
IV. Deux leçons à tirer des deux premières vagues	14
1. La mortalité chez les plus fragiles est un élément clé à prendre en compte	14
2. Plus les décisions sont prises rapidement, plus elles sont efficaces et permettent d'éviter des mesures de restrictions sanitaires plus dures dans un second temps	14
V. Recommandations	15
1. Une situation très préoccupante	15
2. Enjeux et stratégies	15
3. La surveillance des variants (voir aussi annexe 3)	16
4. Les mesures de contrôle (voir aussi annexes 1 et 2).....	16
5. La vaccination pour sauver des vies : une urgence.....	19
VI. Annexes.....	21
ANNEXE 1 : Couvre-feu élargi, quelles données d'efficacité ?.....	21
ANNEXE 2 : Vaccins vs variant VOC, une course contre la montre : premières projections..	25
ANNEXE 3 : Surveillance génomique moléculaire en soutien des activités de surveillance épidémiologique et de recherche sur les infections à pathogènes émergents. 8 janvier 2021. Note préparée par ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes et Santé publique France.....	31
ANNEXE 4 : Données épidémiologiques comparées [10 sept. – 20 oct. 2020] et [6 déc. 2020 – 11 janv. 2021]	35
Bibliographie	37

POINTS CLES

- Le variant anglais VOC 202012/01 semble être le principal facteur d'accélération de l'épidémie au Royaume-Uni, en Irlande et peut-être au Danemark. Ce variant est apparu en France mi-décembre. Il est plus transmissible mais ne paraît pas plus pathogène.
- L'enquête Flash réalisée sur le territoire français les 7 et 8 janvier 2021 montre qu'il représente environ 1% des nouveaux cas détectés.
- Il est urgent de mettre en place une surveillance similaire à celle du variant VOC pour le variant sud-africain dénommé 501Y.V2 pour lequel on possède moins de données.
- Les vaccins à ARNm semblent être actifs de façon comparable contre le variant VOC.
- En France, une situation épidémiologique paradoxale : apparemment meilleure que dans d'autres pays européens, elle est néanmoins préoccupante. En effet, le nombre de nouveaux cas et les hospitalisations (conventionnelles et en soins intensifs) pour COVID-19 augmentent lentement mais régulièrement depuis la mi-décembre alors qu'il y a déjà un taux d'occupation élevé des lits d'hôpitaux et que nous sommes en couvre-feu depuis le 15 décembre 2020. Ceci laisse peu de marge pour des hospitalisations supplémentaires.
- La campagne vaccinale a débuté officiellement le 4 janvier 2021 en France. La stratégie actuelle repose sur la nécessité de gagner du temps pour vacciner le maximum de personnes à risque en raison de leur âge, de leur état de santé ou de leur profession, tout en limitant la vitesse de diffusion des variants sur le territoire français.
- Le Conseil scientifique insiste sur le fait de pouvoir faciliter l'accès à la vaccination des personnes de plus de 65 ans qui ne peuvent pas se déplacer, s'inscrire sur des listes d'attente, les précaires ou loin des systèmes de soins. Pour ce faire, il faut leur offrir des possibilités de vaccination à domicile dès que des vaccins plus faciles d'utilisation seront disponibles (notamment AstraZeneca et Johnson&Johnson).
- Devant la situation préoccupante actuelle, le Conseil scientifique décrit plusieurs scénarios :
 - i. Installer un couvre-feu national généralisé à partir de 18h ;
 - ii. Installer un couvre-feu national généralisé à partir de 18h ainsi qu'un confinement dans certaines régions ou métropoles plus à risque avec une restriction des déplacements inter-régionaux ;
 - iii. Installer un confinement aménagé du même type que celui mis en place fin octobre ;
 - iv. Installer un confinement strict proche de celui mis en place en mars pour une période limitée suivie d'une période de couvre-feu.

La décision est politique et doit tenir compte d'autres enjeux que sanitaires, en particulier économiques et sociétaux.

Le Conseil scientifique préconise les scénarios 2 et 3, c'est-à-dire la mise en place d'un couvre-feu généralisé à partir de 18h, associé ou non, à un confinement dans les régions ou métropoles à risque, ou un confinement aménagé.

Quel que soit le scénario retenu par les autorités sanitaires, le Conseil scientifique conseille la mise en place d'une limitation des déplacements inter-régionaux et insiste sur la nécessité d'une large utilisation du télétravail.

- **Une recommandation forte d'auto-confinement doit être adressée à la population des personnes les plus âgées et présentant des comorbidités dès lors qu'elle n'est pas vaccinée durant la période des deux mois à venir.**
- **Le Conseil scientifique considère que les écoles, collèges et lycées ne doivent pas être fermés en l'absence de données nouvelles qui justifieraient cette mesure. Toutefois, une surveillance très active et réactive chez les élèves et les enseignants doit être mise en place, notamment pour identifier de possibles variants. En cas de détection d'un variant, la classe doit être fermée avec une stratégie très active de Tester-Tracer-Isoler incluant le milieu familial.**
Pour les universités, il paraît raisonnable d'envisager une reprise partielle du présentiel accompagnée d'une politique de tests et de dépistage très large et répétée compte tenu des conséquences psychiques actuellement observées chez les jeunes.
- **Le Conseil scientifique recommande des restrictions aux frontières avec le Royaume-Uni et l'Irlande, si possible dans le cadre d'une décision européenne concertée, ainsi qu'avec l'Afrique du Sud.**
- **Les mesures barrières doivent continuer à être appliquées strictement tant que l'immunité collective acquise par la vaccination n'est pas suffisante dans la population.**

INTRODUCTION

1. Cet avis du Conseil scientifique s'inscrit dans la suite de ses précédentes notes :
 - Note du Conseil scientifique du 26 octobre 2020 « UNE DEUXIEME VAGUE ENTRAINANT UNE SITUATION SANITAIRE CRITIQUE »
 - Note d'éclairage du Conseil scientifique du 12 décembre 2020 « ACCOMPAGNER UNE FIN D'ANNEE PAS COMME LES AUTRES »
 - Note d'alerte du Conseil scientifique du 22 décembre 2020 « LE CLONE ANGLAIS « VUI-UK » ; ANTICIPER UNE REPRISE EPIDEMIE EN JANVIER ».
2. **Les 3 objectifs stratégiques qui ont guidé le Conseil scientifique demeurent inchangés :**
 - Protéger les anciens, les personnes fragiles et les personnes en situation de précarité pour réduire la mortalité et la saturation du système de soins ;
 - Préserver l'économie même partiellement, respecter la vie scolaire et la formation ;
 - Limiter la circulation du virus pour revenir à un niveau plus bas, permettant d'être efficace avec la stratégie Tester-Tracer-Isoler qui reste l'outil majeur de contrôle de l'épidémie avec l'application des mesures barrières.
3. La situation est cependant différente le 12 janvier 2021 en raison de 4 éléments qui sont à prendre en compte :
 - L'apparition du **variant anglais VOC 202012/01 avec une capacité de transmission nettement plus élevée**. Ce variant est déjà présent en France et devrait rapidement se développer dans les semaines qui viennent.
 - Une **situation épidémiologique en métropole plutôt moins sévère que dans d'autres pays européens** mais **fragile** alors que nous sommes en période de couvre-feu généralisé de 20h à 6h depuis le 15 décembre 2020. En effet, il y a un nombre élevé de nouvelles contaminations, un niveau élevé de patients hospitalisés en lits conventionnels ou en réanimation, avec des **situations particulièrement tendues dans certaines régions**.
 - Des **conditions météorologiques** qui peuvent **favoriser la circulation du virus** dans les semaines à venir.
 - Enfin, et c'est là un **espoir majeur, le début de la campagne vaccinale** depuis le 4 janvier 2021. Elle s'adresse à juste titre en priorité aux populations les plus âgées et les plus fragiles. Elle devrait permettre de vacciner 10 à 12 millions de personnes d'ici avril 2021 mais reste dépendante de l'arrivée des vaccins plus faciles d'utilisation.
4. **La situation est donc préoccupante.** L'enjeu majeur du 1^{er} trimestre mais aussi du 2^{ème} trimestre 2021 est de **sauver des vies** en limitant le nombre de décès chez les personnes âgées et fragiles et de **protéger le système de santé** en utilisant différentes stratégies.
5. Différents outils de santé publique ou technologiques sont à notre disposition pour limiter l'impact de cette nouvelle phase de la pandémie et tenter de limiter les conséquences économiques et psychologiques de nouvelles mesures de restriction.

I. Emergence d'un nouveau clone plus transmissible du SARS-CoV-2 au Royaume-Uni et menace pour les pays européens

1. Nouvelles connaissances acquises sur le VOC depuis la note du 22 décembre 2020

- Le clone VUI-UK a été rebaptisé **Variant of Concern (VOC) 202012/01**. Dans les clades génétiques décrits pour le SARS-CoV-2, ce VOC fait partie du lignage B.1.1.7.
- Les travaux les plus récents de nos collègues anglais confirment la **transmissibilité 50% supérieure du VOC comparée aux autres variants du SARS-CoV-2** (Volz et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. Preprint).
- **Pas de différence des formes cliniques ou des groupes d'âges touchés** par le VOC en comparaison des autres lignages du SARS-CoV-2.
- **Responsable d'une augmentation majeure d'incidence des infections à SARS-CoV-2 et hospitalisations pour COVID-19 en Angleterre**, notamment dans le quart sud-est du pays (incluant Londres), où il est devenu majoritaire, mais aussi en **Ecosse** et en **Irlande** où il représenterait actuellement 25% des cas diagnostiqués.
- Retrouvé dans presque tous les pays européens, mais une quantification très difficile du fait de l'absence de dépistage systématique. L'**Irlande** connaît une très forte augmentation d'incidence des infections probablement liées au VOC. Le **Danemark** et les **Pays-Bas** rapportent des clusters bien caractérisés. Au 11 janvier 2021, le variant VOC a été détecté hors de Grande-Bretagne : Danemark (76 cas), France (39 cas), Pays-Bas (39 cas), Portugal (35 cas), Israël (29 cas), Italie (26 cas), Australie (18 cas), Finlande (14 cas), Suède (12 cas), Etats-Unis (11 cas), Slovaquie (10 cas), Singapour (7 cas), Espagne (6 cas), Suisse (6 cas), Nouvelle-Zélande (6 cas), Norvège (5 cas), Allemagne (4 cas), Brésil (4 cas), Jamaïque (4 cas), Corée du Sud (3 cas), Inde (3 cas), Luxembourg (3 cas), Hong-Kong (3 cas), Pakistan (2 cas), Belgique (2 cas), Canada (1 cas), Oman (1 cas), Liban (1 cas).
- Public Health England (PHE) a produit des évaluations confirmant que la sensibilité des tests antigéniques ciblant la protéine N semble conservée. En revanche, **il est maintenant déconseillé d'utiliser des tests antigéniques ciblant la protéine S**.
- La délétion 69-70 entraîne une négativation de la détection du gène S de certains tests diagnostiques RT-PCR, notamment avec un kit commercial (Thermo Fisher), qui est utilisé en routine par les plateformes diagnostiques MGI des sites d'Amiens, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Paris-Broussais, Poitiers, Rennes et Tours.
- Les données préliminaires épidémiologiques (réinfection impliquant le VOC) et virologiques (tests de neutralisation du VOC avec des sérums de patients infectés ou immunisés par le vaccin Pfizer notamment) sont rassurantes vis-à-vis du risque

d'échappement immunitaire qui pourrait être lié aux substitutions N501Y ou aux délétions 69-70 et 141-145 (Xie et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. BioRxiv January 2021).

2. Enquête Flash sur le VOC en France : environ 1% des RT-PCR positives sont dues au variant VOC

Afin de déterminer avec plus de précision le niveau de circulation du VOC en France, une enquête Flash réalisée les 7 et 8 janvier 2021 a permis de montrer sur un échantillon très large de RT-PCR (n = 4 965 RT-PCR seraient positives sur 64 410 RT-PCR réalisés) réalisés sur ces deux jours que 45 virus VOC avaient été détectés, représentant environ 1% (0.7%-1.3%) des virus détectés. Des analyses de modélisation présentées dans l'**Annexe 2** indiquent, que sous l'hypothèse que i) le taux de transmission de VOC est 40%-70% plus élevé que celui des autres variants et que ii) le nombre de cas dus aux autres variants restera stable (environs 20 000 par jour) dans les semaines qui viennent, **on peut s'attendre à ce qu'il y ait 580-2 610 cas VOC par jour le 1^{er} février et 2 800-26 390 le 1^{er} mars. Cela correspondrait à 2-12% de l'ensemble des cas détectés le 1^{er} février et 12%-64% le 1^{er} mars.**

Cette détection rapide a été rendue possible du fait de l'utilisation large d'une technique de RT-PCR permettant de dépister de façon sensible les cas d'infection avec les VOC parmi les patients infectés. Cette détection est complétée par un séquençage du génome entier ou focalisé sur la protéine S des cas screenés (**voir annexe 3**). Certaines régions semblent encore indemnes de la circulation du virus (Occitanie notamment), et pour d'autres, des clusters sont identifiés. **Même si la majorité des cas sont liés à des retours d'Angleterre, certains patients positifs n'ont pas de lien épidémiologique avec des sources venant du Royaume-Uni, et il est légitime de penser que le virus a déjà commencé à circuler à bas bruit.**

Cette détection rapide à large échelle du VOC n'a pu être possible que grâce à cette RT-PCR de criblage. Il n'existe pas d'outils équivalents pour les virus 501Y.V2 (sud-africain) ou pour d'éventuels autres variants.

Dans une perspective de dépistage rapide des variants éventuels, et de leur diffusion, une politique de dépistage basée sur une combinaison de RT-PCR et de séquençage doit se mettre en œuvre rapidement (**Annexe 3**, projet séquençage ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes ; Santé Publique France).

En résumé, le variant VOC a une capacité de transmission plus élevée mais il n'est pas plus pathogène. Les mesures de contrôles (masques, distanciation sociale etc.) semblent avoir la même efficacité. Il peut toucher les enfants sans entraîner plus de formes graves. On ne sait pas encore si les patients ayant déjà fait un COVID-19 sont totalement protégés contre une nouvelle infection avec ce variant.

3. Le variant « sud-africain » 501Y.V2

Le variant « sud-africain » dénommé 501Y.V2 du fait d'une mutation N501Y sur la protéine S a émergé en Octobre en Afrique du Sud. Alors que cette mutation H501Y est aussi retrouvée sur le VOC les analyses phylogénétiques ont montré qu'il s'agit de virus différents : le virus 501Y.V2 possède une mutation additionnelle sur la protéine S (E484K) qui pourrait entraîner un échappement à la réponse immunitaire naturelle ou post-vaccinale (Tegally, Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa, medRxiv 2020). Ce virus mutant pourrait être retrouvé plus fréquemment chez les immunodéprimés.

Ce virus a été identifié sur trois patients en France, et sur un nombre très limité de patients en Europe. Ce virus 501Y.V2 n'est pas détecté par des signaux RT-PCR dégradés en l'état, et **il est urgent de mettre en place une surveillance qui permette de suivre sa progression comme cela va être fait pour le VOC. Cette surveillance devrait être capable également de détecter et suivre l'émergence d'autres variants potentiels.**

Ce variant sud-africain pourrait avoir une forte diffusion à la Réunion, aux Comores et à Mayotte où il est déjà présent. Il est donc essentiel que les tests diagnostiques (RT-PCR spécifique) puissent être rapidement mis en place au niveau de ces deux départements d'Outre-mer et avec une stratégie Tester-Tracer-Isoler qui soit particulièrement active tout en reconnaissant la difficulté particulière de Mayotte.

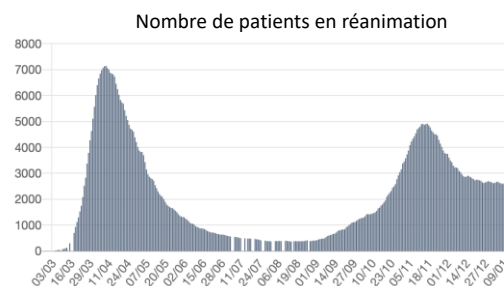
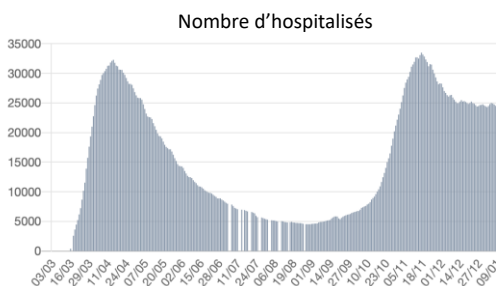
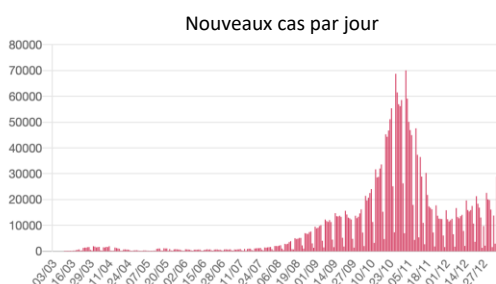
Au total, plusieurs inconnues demeurent sur ce variant « sud-africain » également plus transmissible et peut être moins sensible à la protection vaccinale. Compte tenu du petit nombre de cas détectés jusqu'ici, il est essentiel et urgent de mettre en place une **politique de restriction aux frontières** pour les voyageurs venant d'Afrique du Sud (ou ayant séjourné en Afrique du Sud dans les dernières semaines) (voir plus loin) tant en métropole qu'en Outre-mer.

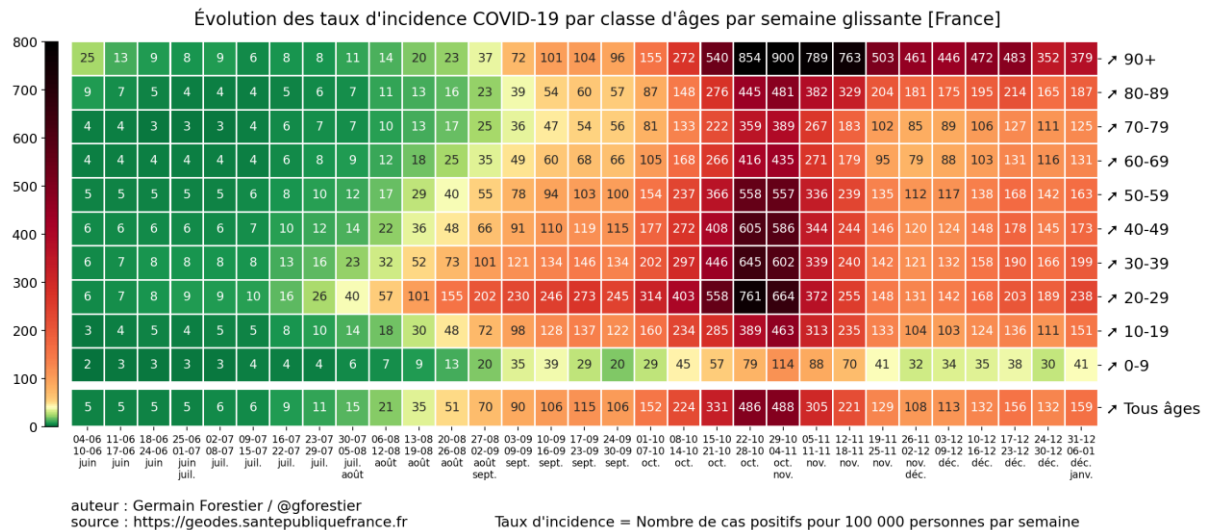
4. Autres variants : importance du séquençage

D'autres variants sont déjà décrits (par exemple dans l'est de la Suisse ou au Brésil). L'évolution naturelle de la pandémie va conduire à l'augmentation de nouveaux variants dont la portée épidémiologique sera à observer avec attention. Il faut ainsi souligner l'importance de **la mise en place rapide d'une stratégie de séquençage via différentes plateformes (voir annexe 3).**

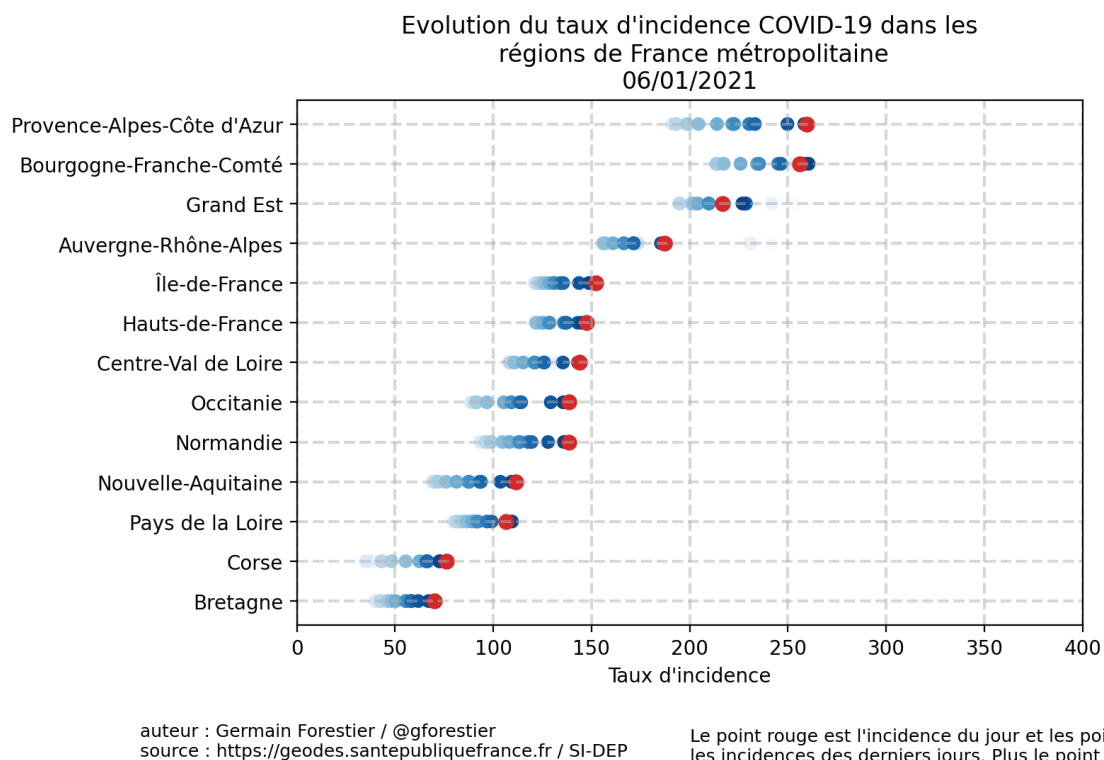
II. Etat des lieux de l'épidémie de SARS-CoV-2 en France et en Europe

- **Le nombre de nouveaux cas augmente régulièrement en France depuis la mi-décembre**, tandis qu'il y a une légère augmentation du nombre d'hospitalisations. Les augmentations courant décembre pourraient en partie s'expliquer par des pratiques de dépistage plus intensives à l'occasion des fêtes de fin d'année, et/ou une épidémie qui redémarre dans les populations plus jeunes moins à même de développer des complications et d'être hospitalisées.
- **Les taux d'incidence d'infection à SARS-CoV-2 ont augmenté de 41% entre les premières semaines de décembre et janvier**, avec la plus forte augmentation chez les 20-29 ans (+68%). Les taux d'incidence en première semaine de janvier sont de 159/100 000, à peu près identiques pour toutes les classes d'âge sauf chez les plus de 90 ans où ils restent très élevés à 379/100 000 par semaine. Ces données sont appuyées par les résultats récents sur les eaux usées (OBEPINE).
- On constate un **taux d'occupation élevé des lits d'hôpitaux** laissant **peu de marge** pour des hospitalisations supplémentaires, que ce soit en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation (tensions des réanimations en France à plus de 51% ces derniers jours avec de fortes hétérogénéités régionales) (**voir également annexe 4**).
- Du fait des délais entre infection et hospitalisation, **il nous paraît prudent d'attendre le 15 janvier pour faire le bilan définitif de la progression de l'épidémie suite aux festivités de fin d'année**.

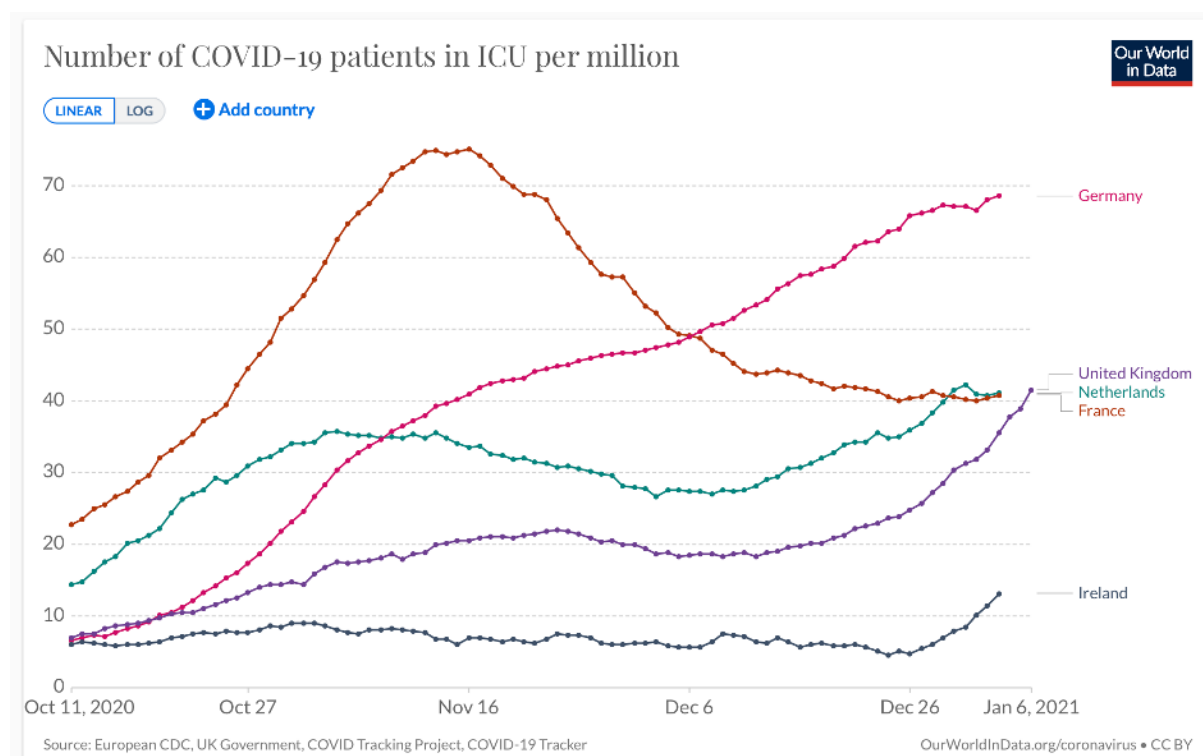
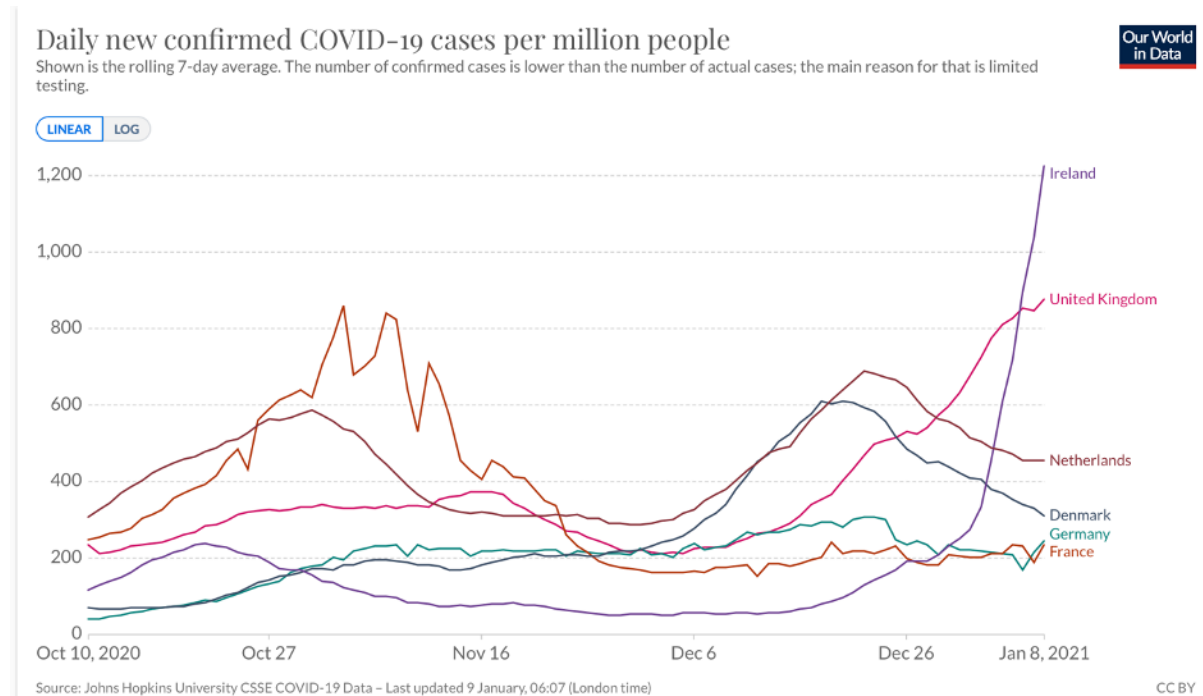




En France, les régions les plus touchées sont par ordre décroissant Provence-Alpes-Côte d'Azur, Bourgogne-Franche-Comté, Grand-Est, et Auvergne-Rhône-Alpes. Les métropoles les plus touchées sont par ordre décroissant Nice, Dijon, Metz, Aix-Marseille et Nancy.



En Europe, la situation est **particulièrement inquiétante au Royaume-Uni et en Irlande** où le variant VOC semble être le principal facteur d'accélération de l'épidémie, mais également en Allemagne où le taux d'hospitalisation en soins intensifs est le plus élevé d'Europe.



III. Vaccins et variant VOC, une course contre la montre

- Les vaccins constituent un **espoir majeur pour limiter l'impact voire résoudre en grande partie la pandémie COVID-19**, mais **pas avant l'été – automne 2021**.
- Nous sommes à une période charnière, partagés entre l'espoir des vaccins et les inquiétudes associées au nouveau variant britannique. D'un côté, la vaccination des personnes fragiles peut diminuer l'impact de l'épidémie sur le système de santé à l'échelle de quelques mois. De l'autre côté, le variant britannique, plus transmissible, est susceptible d'accélérer la circulation du virus, et donc son impact sur le système de santé, dans les semaines et les mois qui viennent. **Une course contre la montre s'engage donc entre d'une part l'effort de vaccination et d'autre part la pénétration du variant britannique dans la population française.**

Une étude de modélisation présentée en annexe montre qu'on peut substantiellement réduire l'impact de l'épidémie de variant VOC si on réussit à la retarder et à vacciner entre temps un plus grand nombre de personnes fragiles. Par exemple, si, du fait du variant VOC, le taux de transmission augmente de 50% le 1^{er} février, la campagne de vaccination pourrait permettre de diminuer la taille du pic d'hospitalisations de 20% contre 44% de réduction si l'on réussit à repousser la reprise épidémique jusqu'au 1^{er} avril (voir **Annexe 2**).

- En France, la campagne vaccinale a réellement débuté le 4 janvier 2021 avec en priorité les personnes âgées en EHPAD, les soignants de plus de 50 ans, les personnes de plus de 75 ans puis de plus de 65 ans. **Le Conseil scientifique appuie fortement que le choix stratégique de vacciner en priorité les personnes à risques avec un bénéfice/risque évident et une stratégie de sauver des vies (voir plus loin).**
- Le Conseil scientifique appuie également **les recommandations récentes du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du 7 janvier 2021 pour simplifier, élargir et accélérer la campagne de vaccination contre le COVID-19.**
- Bien que ne relevant pas de sa compétence, le Conseil scientifique est globalement conscient des enjeux opérationnels, logistiques mais aussi de capacité de production et donc de disponibilité quantitative à un temps donné des différents vaccins.
- Les données préliminaires épidémiologiques (réinfections impliquant le VOC) et virologiques (tests de neutralisation du VOC avec des sérums de patients infectés ou immunisés par le vaccin Pfizer notamment) sont rassurantes vis-à-vis du risque d'échappement immunitaire qui pourrait être lié aux substitutions N501Y ou aux délétions 69-70 et 141-145 (Xie et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. BioRxiv January 2021).

- **Pour le virus sud-africain, l'efficacité des vaccins mRNA n'est pas complètement démontrée. Une approche originale pourrait être de privilégier une stratégie vaccinale régionale pour évaluer in vivo l'efficacité des vaccins actuels sur ce variant sud-africain.**
- Il faut souligner que l'impact des vaccins sur la transmission est possible mais pas encore démontré.
- **Ainsi, l'enjeu majeur des semaines qui viennent est donc de vacciner le maximum de personnes à risque en raison de leur âge, de leur état de santé ou de l'exercice d'une profession de santé avant une diffusion du clone VOC pour réduire la survenue de formes graves et sauver des vies en particulier chez les personnes déjà très touchées par les deux premières vagues. In fine, cela permettrait également de protéger le système de santé.**
- Le Conseil scientifique insiste donc sur le fait de pouvoir **faciliter l'accès à la vaccination** aux personnes de plus de 65 ans qui ne peuvent pas se déplacer, **s'inscrire sur des listes, appartenant à des groupes de précarité, loin des systèmes de soins**, avec une possibilité **de vaccination à domicile** dès que des vaccins plus faciles d'utilisation seront disponibles, type AstraZeneca-Oxford ou peut-être Johnson & Johnson avec une seule injection.

IV. Deux leçons à tirer dans le domaine sanitaire des deux premières vagues

1. La mortalité chez les plus fragiles est un élément clé à prendre en compte

L'analyse de la première phase de l'épidémie du 1^{er} mars au 31 août 2020 a montré **l'extrême sensibilité des populations les plus âgées à cette épidémie**.

En effet durant cette période, 20 128 décès hospitaliers ont été observés dont 16 261 (**81%**) chez les plus de 70 ans, 3 361 (17%) chez les 50-70 ans, 359 chez les 30-50 ans (2%) et 33 (0,2%) chez les moins de 30 ans. Décès auxquels il faut ajouter les 10 514 décès survenus en EHPAD, soit un total de 30 642 décès.

Durant la deuxième phase de l'épidémie du 1^{er} septembre à ce jour, 25 156 décès supplémentaires ont été observés à l'hôpital soit une augmentation de 25%, 22 019 (**87%**) chez les plus de 70 ans, 3 072 (12%) chez les 50-70 ans, 249 (1%) chez des personnes de 30 à 50 ans, et 16 (0,1%) chez les moins de 30 ans. Il faut y ajouter 10 102 décès en EHPAD soit un total de 35 258 décès du 1^{er} septembre à ce jour.

Ainsi, la deuxième phase de l'épidémie a **renforcé le gradient de létalité entre les plus âgés (plus de 70 ans) pour lesquels les décès ont augmenté** et les moins âgés pour lesquels les décès ont diminué, du fait, en partie, d'une meilleure prise en charge. Les mêmes constats peuvent être faits concernant les hospitalisations et à un moindre degré les hospitalisations en réanimation, les personnes les plus âgées ayant été transférées en réanimation.

Face à l'émergence de nouveaux variants potentiellement plus contagieux et dans la perspective de la vaccination d'une part significative de la population âgée et fragile permettant de limiter les formes graves et de limiter la circulation du virus, **il convient de définir une stratégie pour les 3 mois à venir**.

2. Plus les décisions sont prises rapidement, plus elles sont efficaces et permettent d'éviter des mesures de restrictions sanitaires plus dures dans un second temps

Cette stratégie d'**anticipation**, si elle est expliquée et justifiée, permet de **favoriser la confiance des citoyens**, mais aussi des milieux économiques. Début 2021, il faut en effet insister sur l'idée qu'une vision sanitaire et une vision économique ne s'opposent pas mais se complètent. Une vision à moyen terme, même si les mesures de restriction sont difficiles dans la période initiale, peut favoriser un **climat de confiance**.

V. Recommandations

1. Une situation très préoccupante

Même si l'état de la pandémie en France paraît actuellement plus favorable que dans de nombreux pays européens, la situation n'est pas stable mais, au contraire, paraît très préoccupante à moyen terme du fait :

- **Du niveau élevé de circulation du virus en cette période** de début d'année, alors que nous avons encore trois mois d'hiver devant nous favorables à la circulation du virus (étude Predict Services) ;
- **Du niveau élevé d'occupation des lits d'hospitalisation et de réanimation** laissant **peu de marge de manœuvre** avant la saturation des services hospitaliers ;
- **De la menace du VOC et d'autres variants type SA**, dont on sait qu'il (le variant VOC) progresse en population avec un nombre de reproduction de 1,5 malgré des mesures de contrôle du niveau de celles existantes en France actuellement ;
- **Du faible niveau d'immunité collective**, estimé à 12% pour l'ensemble du territoire ;
- **De la lassitude des populations** vis-à-vis des mesures de contrôle qui sont à un niveau élevé depuis la mi-octobre ;
- **Et finalement de l'impact économique considérable de l'épidémie** sur tous les secteurs et certains en particulier.

2. Enjeux et stratégies

2.1. L'enjeu du 1er trimestre 2021 est de limiter le nombre de décès et de sauvegarder le système de santé durant les 3 mois à venir

L'enjeu de cette nouvelle phase est de limiter les décès notamment parmi les personnes les plus à risque et la stratégie mise en œuvre doit chercher à atteindre cet objectif. Cet enjeu est d'autant plus crucial si les variants sont plus contagieux alors même que la couverture vaccinale sera encore limitée. Cet objectif se poursuivra également lors du 2^{ème} trimestre 2021.

2.2. La stratégie que nous proposons repose sur trois piliers

- **Surveiller la progression de l'épidémie** et plus particulièrement du VOC mais aussi du variant sud-africain ;
- **Mise en place de mesures de contrôle** globales et spécifiques du VOC pour ralentir sa progression sur tout le territoire français ;
- **Accélérer la vaccination** pour protéger les plus fragiles de façon à ce que le maximum d'entre eux puissent être protégés au moment où le VOC deviendra le variant dominant en France (**voir annexe 2**).

3. La surveillance des variants (voir aussi annexe 3)

- Avec la mise en place d'un **réseau de laboratoires de virologie autour des Centres Nationaux de Référence (CNR)** pour :
 - Répéter les enquêtes flash de surveillance du variant anglais VOC ;
 - Détecter les variants émergents grâce au séquençage ;
 - Développer des outils de RT-PCR multiplex pour le diagnostic des variants VOC en routine et pour la surveillance simultanée des nouveaux variants lors des enquêtes flash.

Une forte demande existe, permettant de faire du dépistage nettement plus rapide (quelques heures). Les CNR et les industriels développent des outils multiplex qui pourront être utilisés dès la semaine 3 de 2021

- **Veille internationale** de l'émergence de nouveaux variants en participant au partage de données via la plateforme internationale GISAIID.
- La détection du VOC en routine pour le **contact tracing** doit être accélérée.
- Egalement, doit être mise en place une **surveillance ciblée de la circulation du virus** dans certaines populations, à moduler selon les ouvertures et fermetures, en s'appuyant sur des outils de diagnostic plus faciles à utiliser (tests antigéniques et tests salivaires) (voir plus loin), par exemple au sein des écoles, des universités ou encore des entreprises.

4. Les mesures de contrôle (voir aussi annexes 1 et 2)

Il ne paraît pas raisonnable au Conseil scientifique de rester seulement avec les mesures actuelles qui ne paraissent pas suffisantes pour contrôler la pandémie à moyen terme.

4.1. Quatre scénarios de mesures de contrôle pourraient être envisagés :

- i. Installer un couvre-feu national généralisé à partir de 18h ;
- ii. Installer un couvre-feu national généralisé à partir de 18h ainsi qu'un confinement dans certaines régions ou métropoles plus à risque avec une restriction des déplacements inter-régionaux ;
- iii. Installer un confinement aménagé du même type que celui mis en place fin octobre ;
- iv. Installer un confinement strict proche de celui mis en place en mars pour une période limitée suivie d'une période de couvre-feu.

Cette décision est éminemment politique et des éléments sociétaux, économiques doivent également être pris en compte. Le Conseil scientifique privilégie les scénarios 2 ou 3 à mettre en place le plus rapidement possible, associés à une limitation des déplacements inter-régionaux. Ces mesures doivent s'accompagner d'une large utilisation du télétravail qui doit donc demeurer la règle pour les semaines à venir.

4.2. Les lieux

L'émergence d'un nouveau variant, et la situation épidémiologique fragile, n'invitent pas à la réouverture des lieux actuellement fermés au public. Une fois la dynamique d'émergence des nouveaux variants mieux connue, et en cas d'amélioration de la situation épidémiologique, il pourra être envisagé de rouvrir avec toutes les précautions sanitaires requises certains lieux pour lesquels la littérature scientifique nationale et internationale n'indique pas de sur-risque.

4.3. Auto-confinement des sujets âgés et fragiles.

La restriction des contacts potentiellement contagieux est une autre mesure de prévention qui doit être appliquée en attendant de protéger une proportion suffisamment importante de personnes à risque par la vaccination. La période de septembre a montré, en effet, qu'il existe une **porosité entre la population jeune (d'abord touchée) et la population plus âgée**.

Face à un risque augmenté par la circulation des nouveaux variants, une recommandation d'**auto-confinement** doit être adressée à la population des personnes les plus âgées ou présentant des comorbidités, dès lors qu'elle n'est pas vaccinée. Il s'agit de limiter au maximum, comme le font déjà certaines personnes à risque de formes graves, les interactions familiales ou amicales potentiellement contagieuses (repas, réunion familiale, etc.). **Cet auto-confinement est, rappelons-le, une décision individuelle**. Elle peut soulever des questionnements éthiques et sociétaux, mais rappelons également qu'il s'agit d'une situation transitoire avant la vaccination.

4.4. Les mesures barrières doivent être maintenues, y compris chez les personnes déjà vaccinées.

Les mesures barrières, appliquées largement dans la population, constituent le moyen essentiel de limiter les contaminations et particulièrement les contaminations des personnes à risque. Elles sont efficaces vis-à-vis du variant anglais. **Ces mesures doivent être maintenues** tant qu'une immunité collective acquise par la vaccination ne sera pas suffisante dans la population. Comme indiqué plus haut, ces mesures barrière doivent être appliquées **dans l'environnement familial** de façon à limiter dans les mois qui viennent au maximum les risques de contamination.

Ces mesures barrières doivent également être maintenues dans les lieux collectifs (par exemple les lieux de culte) du fait de l'arrivée d'un variant encore plus contagieux ; l'adaptation de certaines pratiques culturelles spécifiques devrait de plus permettre de limiter les contaminations.

4.5. L'ouverture des écoles

Plusieurs pays européens ont récemment décidé de fermer les écoles, collèges et lycées en raison de l'apparition du variant anglais VOC. Le Conseil scientifique considère que les données actuelles (qui peuvent évoluer) ne justifient pas une telle mesure au regard de la situation épidémiologique actuelle, d'une part, et de la priorité par ailleurs accordée à l'enseignement des enfants, d'autre part.

Le Conseil scientifique recommande par contre une surveillance très active des cas d'infection chez les élèves et les enseignants avec une identification très rapide des cas et d'identification d'un possible variant VOC. En cas de détection d'un variant, la classe doit être fermée avec une stratégie très active de Tester-Tracer-Isoler incluant le milieu familial.

Par ailleurs, des établissements scolaires pourraient faire l'objet d'une enquête de dépistage régulièrement réalisée et organisée (type dépistage ciblé) pour tenter de suivre l'apparition du variant VOC en milieu scolaire chez les personnes asymptomatiques.

En cas de dégradation de la situation sanitaire, ce sont les collèges et lycées qu'il faudrait fermer en priorité.

4.6. Les universités

Les étudiants sont dans une situation très difficile et en particulier les premières années. L'enquête CoviPrev sur la santé mentale montre que chez les jeunes, on atteint des niveaux d'anxiété et de dépression très importants. Il est donc essentiel d'ouvrir les universités pour le 2^{ème} semestre. Pour l'instant, **il paraît raisonnable d'envisager, comme cela était prévu, une reprise partielle et prudente du présentiel accompagnée d'une politique de tests et de dépistage très large et répétée.**

4.7. Restrictions au niveau des frontières et des voyages

Lorsqu'un virus circule déjà de façon importante dans un pays, la fermeture des frontières n'a que peu d'impact. Dans un contexte où le nombre de cas VOC reste relativement faible sur le territoire, des mesures visant à réduire les introductions du virus depuis l'étranger n'empêcheront pas la survenue d'une vague épidémique VOC mais pourraient potentiellement la retarder. Cela nous laisserait davantage de temps pour vacciner un plus grand nombre de personnes fragiles ; et réduire l'impact de cette nouvelle vague épidémique en termes de morbi-mortalité.

- Pour le clone VOC venant d'Angleterre, il est déjà largement présent en France mais on peut espérer ralentir sa diffusion en réduisant l'apport de nouveaux cas extérieurs. Le Conseil scientifique recommande des mesures aux frontières permettant de réduire le risque d'introduction du virus en provenance du Royaume-Uni ou de l'Irlande, si possible dans le contexte d'une décision européenne concertée. Cela pourrait se faire par une extrême limitation des voyages, transferts de français vers ces pays, avec une

politique très stricte de tests et d'isolement contrôlé par les autorités au retour en France ou des mesures de fermeture des frontières.

- Pour le clone sud-africain, qui semble être jusqu'ici peu présent sur le territoire français, plusieurs inconnues demeurent. Le Conseil scientifique recommande :
 - Des restrictions strictes aux frontières avec l'Afrique du Sud avec limitation des vols.
 - Le même type d'interventions que pour les personnes arrivant du Royaume-Uni ou d'Irlande.
 - Un isolement et un diagnostic ciblé pour toutes les personnes arrivant ou ayant séjourné en Afrique du Sud au cours des prochaines semaines y compris si elles arrivent d'un autre pays (vols transferts)
 - Une limitation des vols et contacts commerciaux entre la Réunion, Mayotte et l'Afrique du Sud

4.8. Les tests

La pratique des tests diagnostiques et des tests de dépistage constitue un moyen pour limiter les contaminations en particulier à partir des sujets asymptomatiques qui représentent 40% des cas.

Des expériences de dépistage de masse ont été ou vont être conduites dans quatre sites. Ces essais de dépistage de masse montrent qu'il est encore difficile de mobiliser une part suffisante de la population pour espérer contrôler de l'épidémie. Cependant, des évolutions technologiques sont probables dans les semaines à venir. Notamment, la mise au point de tests antigéniques réalisables sur un prélèvement salivaire ou par auto-prélèvement nasale et pharyngé doit permettre d'augmenter encore la pratique des tests et les mesures d'auto-isolement en cas de positivité. Il en est de même de l'utilisation des tests sanguins rapides.

Comme le Conseil scientifique l'a rappelé à plusieurs reprises, la pratique des tests doit être accompagnée d'une politique d'aide à l'**isolement immédiat** tant pour les cas que pour les contacts, conditions nécessaires à l'efficacité de cette stratégie.

5. La vaccination pour sauver des vies : une urgence

- Les vaccins constituent un **espoir majeur pour limiter l'impact voire résoudre en grande partie la pandémie COVID-19, mais pas avant l'été – automne 2021.**
- A court terme, la vaccination est pour l'instant le seul moyen médical de prévention des formes graves et des décès. Il est donc impératif de vacciner le plus rapidement possible une proportion significative des personnes de plus de 65 ans et/ou porteuses de comorbidités de façon à les protéger des formes graves. La réduction du nombre de décès observés est directement liée à la proportion de personnes vaccinées.

L'objectif doit être de vacciner d'ici le printemps 70 % (12 millions de personnes) au moins de cette population de façon à avoir un impact significatif sur les hospitalisations et les décès d'autre part. Si lors de la deuxième vague (1/09/2020 – 04/01/2020), 50% de ces personnes avaient été vaccinées 14 000 décès hospitaliers auraient été observés au lieu des 25 000.

Un cas particulier est celui des EHPAD dans lesquels la circulation de variants plus contagieux représente un risque majeur. De ce fait, la vaccination dans ces établissements tant pour les résidents que pour les personnels doit être très fortement recommandée de façon à assurer un niveau de protection suffisante, ce qui nécessite une implication positive forte des soignants.

- Le Conseil scientifique insiste donc sur le fait de pouvoir **faciliter l'accès à la vaccination** aux personnes de plus de 65 ans qui ne peuvent pas se déplacer, s'inscrire sur des listes, les précaires, loin des systèmes de soins, par des **systèmes de vaccination à domicile** dès que des vaccins plus faciles d'utilisation seront disponibles, type AstraZeneca-Oxford ou peut-être Johnson&Johnson avec une seule injection.
- Le Conseil scientifique insiste également pour que des recommandations claires soient données aux cliniciens qui prennent en charge les patients immunodéprimés au sens large (cancéreux, dialysés, transplantés, patients VIH+, patients traités par des immunosuppresseurs, immuno-modulateurs) pour expliquer quand et comment vacciner ces patients.
- Le Conseil scientifique rappelle que **l'efficacité des vaccins n'est pas démontrée pour réduire la transmission**. La vaccination de la population plus jeune pour réduire la circulation du virus n'est donc pas un objectif immédiat.

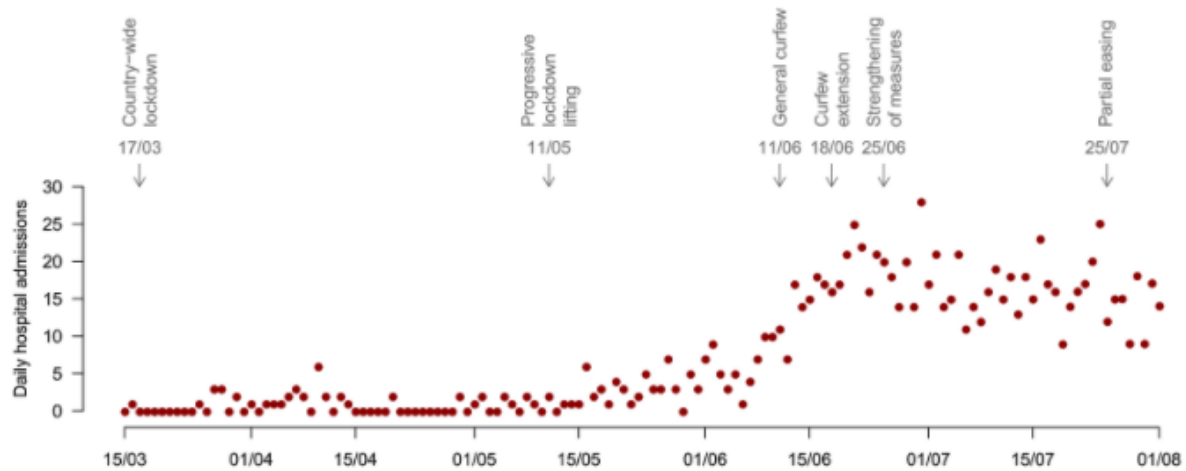
ANNEXE 1 : Couvre-feu élargi Quelles données d'efficacité ?

Les données de trois enquêtes internationales, dont ComCor, montrent qu'une partie non négligeable des contaminations se fait dans des contextes privés, entre amis ou en famille, lorsque le relâchement des gestes barrières est important.

Par rapport au confinement généralisé, le couvre-feu sanitaire est une stratégie plus ciblée qui vise à maintenir une activité économique durant la journée tout en réduisant les contacts sur des plages horaires qui sont majoritairement dédiées aux activités privées. L'intensité du couvre-feu peut être contrôlée en modulant l'étendue des plages horaires concernées (par exemple 21h-6h, 19h-6h, 18h-6h, 17h-6h) et en incluant tout ou une partie des week-ends. L'impact de la mesure peut être moins important qu'anticipé s'il y a des stratégies d'évitement (par exemple, voir autant ces amis en les rencontrant plus tôt ; dormir chez ces amis) ; le risque est d'autant plus limité que le couvre-feu est étendu avec des plages horaires larges.

Alors que de nombreuses études françaises et internationales ont montré l'impact fort du confinement sur la transmission de SARS-COV-2, nous disposons de moins de données pour évaluer l'efficacité du couvre-feu. Une difficulté pour évaluer l'impact de cette intervention comme de nombreuses autres interventions (le port des masques, la fermeture des écoles, la fermeture des commerces, des bars et restaurants etc) tient au fait que les interventions sont bien souvent mises en œuvre de façon combinée si bien qu'il est difficile de différencier l'impact de chaque mesure. Dans le contexte français, des couvre-feux ont été mis en œuvre sur des territoires étendus à deux occasions :

Instauration du couvre-feu en Guyane en juin-juillet 2020: Comme le reste de la France, la Guyane est sortie de confinement le 11 mai 2020 avec des mesures de contrôle qui sont restées fortes : les écoles, lieux de cultes et les cinémas sont restés fermés ; les restaurants sont restés ouverts mais ils ne pouvaient recevoir les clients qu'en extérieur ; un couvre-feu a été instauré de 23h à 5h. Face à une recrudescence importante de l'épidémie, les mesures de contrôle ont été progressivement renforcées durant le mois de juin. Le couvre-feu a été progressivement étendu. Le 10 juin, le couvre-feu a été avancé à 21h durant la semaine et pendant toute la journée du dimanche. A partir du 18 juin, il commence à 19h durant la semaine, et le week-end à partir de samedi 15h. Le 25 juin, l'heure de démarrage est avancée à 17h durant la semaine, et le week-end à partir de samedi 13h. En parallèle, des confinements localisés sont instaurés dans 23 quartiers à haut risque et des campagnes importantes de dépistages sont mises en œuvre.

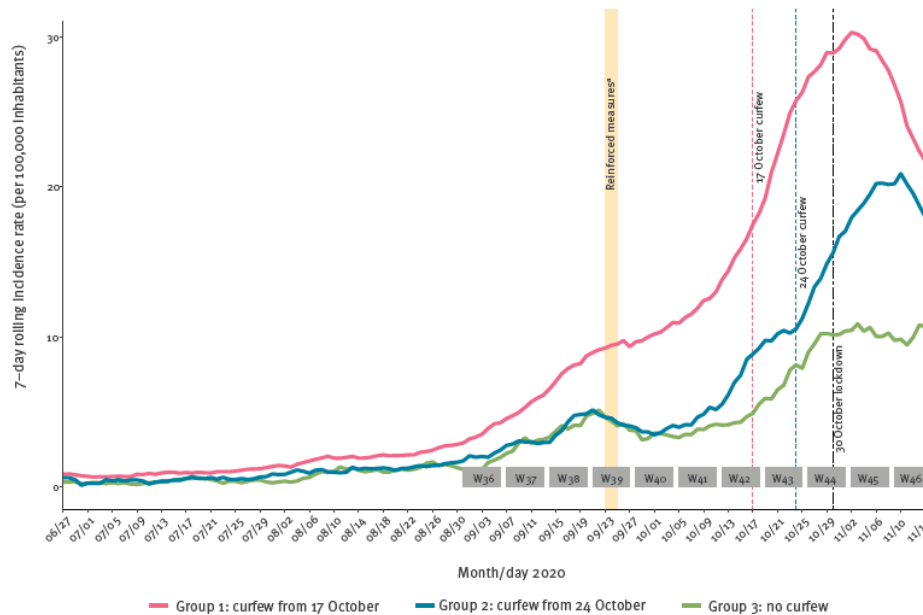


Andronico et al (MedRxiv 2020) estime que le nombre de reproduction de base R_0 (c'est-à-dire, le nombre moyen de personnes infectées par un cas s'il n'y avait pas d'immunité dans la population) est passé de 1.7 à 1.1 à une date qui coïncide globalement avec la mise en place des interventions. Cette réduction importante du taux de transmission combinée au fait qu'une proportion non négligeable de la population a été infectée (15% d'après une enquête sérologique réalisée courant juillet) (Flamand et al, MedRxiv 2020) a permis de contrôler l'épidémie. Il n'est cependant pas possible de distinguer l'impact du couvre-feu de celui des autres mesures ayant été mises en place de manière concomitante. Par ailleurs, il est important de rappeler que le contexte Guyanais est particulier et qu'une approche ayant fait ses preuves en Guyane ne sera pas nécessairement efficace dans le contexte métropolitain.

Instauration du couvre-feu dans les métropoles durant la deuxième moitié d'octobre 2020 :

La France compte 22 métropoles. Le 17 octobre, un couvre-feu est instauré entre 21h et 6h dans les 9 métropoles les plus affectées par l'épidémie. Diverses mesures de contrôle avaient été instaurées dans ces métropoles dès le 23-25 septembre : mesures visant à limiter les regroupements privés ou publics, fermeture des bars et des restaurants, interdiction de la vente d'alcool dans les lieux publics. Le 24 octobre, une semaine après l'instauration du couvre-feu dans ce premier groupe de métropoles, le couvre-feu est étendu à 9 autres métropoles. Finalement, le 30 octobre, le confinement national est instauré.

Au niveau national, on a observé un ralentissement important de la circulation du virus entre le 17 octobre (date du premier couvre-feu) et le 30 octobre (date du confinement), avec un nombre de reproduction qui passe de 1.5 (entre le 28 septembre et le 16 octobre) à 1.2 (entre le 17 octobre et 29 octobre). Comme le couvre-feu est régionalisé, Santé Publique France a pu comparer la dynamique de circulation du virus dans les trois groupes de métropoles ayant eu un couvre-feu le 17 octobre, le 24 octobre, ou n'ayant pas eu de couvre-feu (Spaccaferri et al, Eurosurveillance 2020). La figure ci-dessous montre la courbe des hospitalisations lissée pour chaque groupe:



Dans les métropoles où le couvre-feu a été mis en place le 17 octobre, le pic des hospitalisations a eu lieu le 2 novembre. Dans les métropoles où le couvre-feu a démarré une semaine plus tard, le 24 octobre, le pic des hospitalisations a été décalé d'une semaine (10 novembre). Dans le troisième groupe de métropoles où la circulation virale était moins importante et où il n'y a pas eu de couvre-feu, un plateau des hospitalisations a été observé à partir de fin octobre.

En complément, dans un travail en cours, Pierre-Yves Boëlle et Vittoria Colizza (INSERM) ont examiné comment la dynamique de l'épidémie (mesurée par le taux de croissance exponentiel des hospitalisations : >0 épidémie en croissance, <0 épidémie en décroissance) avait changé avec la date de couvre-feu, en groupant les départements selon l'entrée en vigueur du couvre-feu. Le graphique suivant montre l'évolution de deux paramètres : le taux de croissance exponentiel et la mobilité nocturne (mesurée grâce à une collaboration avec Orange et FluxVision dans le cadre du projet ANR EVALCOVID-19), qui est la plus affectée par le couvre-feu.

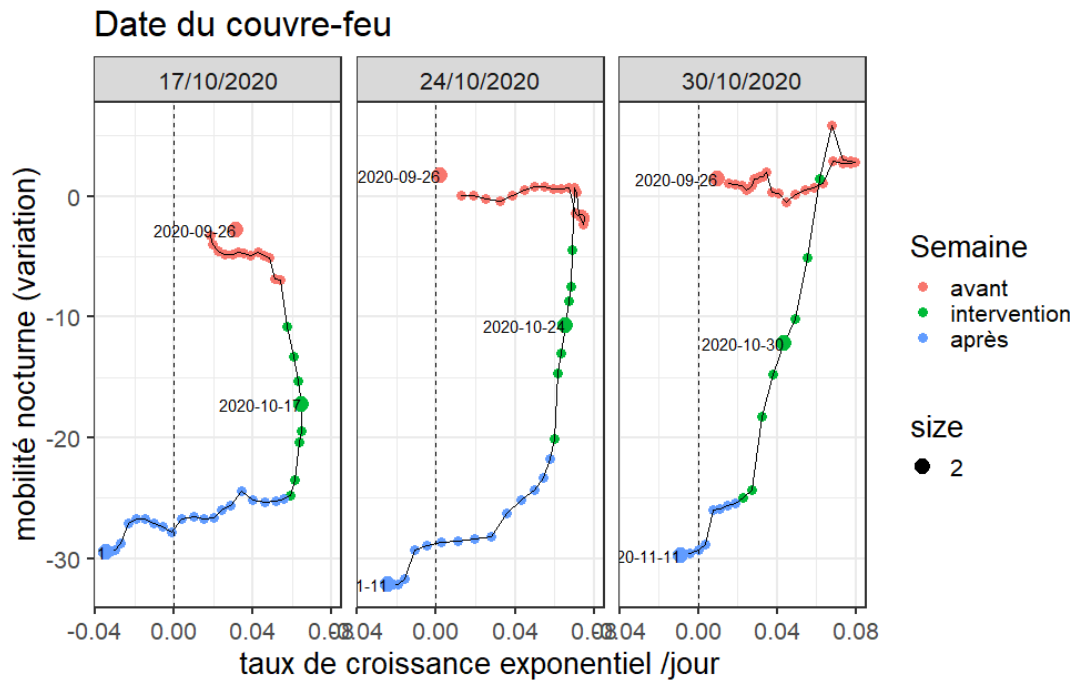


Figure : Variation de mobilité et du taux de croissance exponentiel des hospitalisations lors des couvre-feux d'Octobre 2020. Chaque panneau correspond au groupe de départements ayant fait le confinement à la même date. Les données sont moyennées par département regroupé selon la date de couvre-feu (17/10 : 16 départements ; 24/10 : 38 départements, 30/10 : 42 départements). Chaque point correspond à un jour entre 28/9/2020 et 11/11/2020.

Les chercheurs trouvent que le recours au couvre-feu s'accompagne d'un motif temporel typique retrouvé dans les 3 groupes de départements avec un décalage temporel:

- Phase avant le couvre-feu où la mobilité est constante (segments horizontaux, points rouges) et le nombre d'hospitalisations en croissance (taux de croissance positif),
- Suivis d'une réduction de la mobilité synchrone de la date de couvre-feu (segments verticaux, points verts) sans effet immédiat sur la croissance du nombre d'hospitalisations,
- Puis d'une réduction de la circulation épidémique après le couvre-feu (diminution du taux de croissance exponentiel, segment bleus) avec une mobilité réduite.

La répétition de ce motif, décalé dans le temps, dans les 3 groupes de départements, renforce l'interprétation de lien causal entre couvre-feu → mobilité → diminution de la circulation.

Il est clair qu'il y a eu un ralentissement de l'épidémie pendant la deuxième partie d'octobre et il est probable que le couvre-feu a contribué à ce ralentissement mais il reste difficile d'estimer la contribution relative du couvre-feu et celle d'autres événements (par exemple, le couvre-feu a eu lieu pendant les vacances). Le décalage d'une semaine du pic d'hospitalisation entre les métropoles ayant instauré un confinement le 17 octobre 2020 et celles l'ayant instauré le 24 octobre 2020 est un élément en faveur d'un impact ; mais ces métropoles connaissaient des dynamiques de circulations différentes et il faut donc rester prudent. La répétition de motif dans la relation entre taux de croissance et mobilité nocturne identifiée par l'équipe de l'INSERM suggère également un lien de causalité.

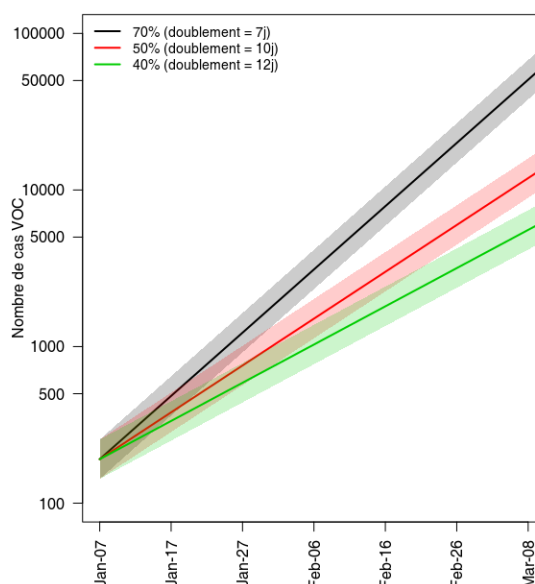
ANNEXE 2 : Vaccins vs variant VOC, une course contre la montre Premières projections

Le groupe de Simon Cauchemez à l'Institut Pasteur a réalisé des travaux de modélisation pour mettre en lumière ces enjeux.

Trajectoire possible du variant britannique en France

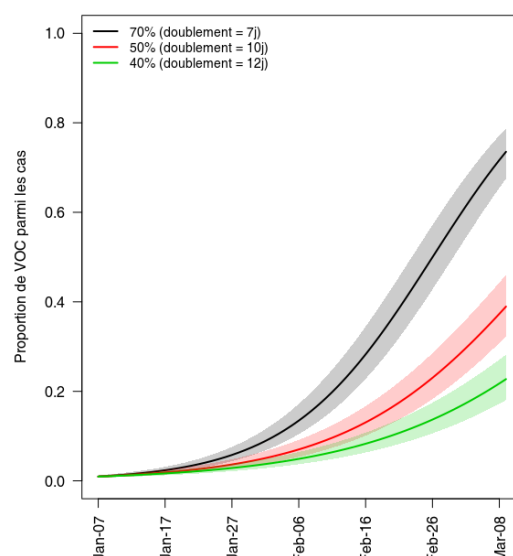
Les données intermédiaires de l'enquête flash indiquent que 48 cas SGTF (S-gene target failure) ont été détectés parmi 2505 cas identifiés les 7 et 8 janvier 2021. La proportion de cas SGTF est donc estimée à 1.9% (intervalle de confiance à 95% : 1.4%, 2.6%). On estime qu'actuellement en France, à peu près 50% des cas SGTF sont infectés par le variant VOC. La proportion de cas infectés par VOC devrait donc se situer aux environs de 1% (IC 95% : 0.7%, 1.3%) les 7 et 8 janvier ce qui correspond à 191 (IC 95% : 143, 255) cas VOC par jour (39931 cas détectés les 7 et 8 janvier).

L'analyse de l'épidémie britannique suggère que le variant britannique est 40-70% plus transmissible que les variants historiques (VOLTZ et al). Dans un scénario optimiste où la circulation des variants historiques reste stable dans les semaines et mois qui viennent (nombre de reproduction effectif $R_{eff}=1$), la figure à droite montre comment le nombre de cas de VOC est susceptible d'évoluer selon l'hypothèse le taux de transmission augmente de 50%, 40% ou 70% du fait du nouveau variant. Le tableau ci-dessous montre le nombre de cas VOC attendus le 1^{er} février et le 1^{er} mars selon l'augmentation du taux de transmission associée au variant VOC :



	Augmentation de la transmission de 70%	Augmentation de la transmission de 50%	Augmentation de la transmission de 40%
1 ^{er} février	1952 [1462, 2607]	1068 [800, 1426]	778 [582, 1038]
1 ^{er} mars	26394 [19761, 35238]	7351 [5503, 9814]	3752 [2809, 5009]

Par ailleurs, dans ce scénario où le nombre de cas de variants historiques reste aux environs de 20,000 par jour, la proportion de cas de variants britanniques parmi les cas français pourrait augmenter comme indiqué sur la figure à droite et le tableau ci-dessous.



	70%	50%	40%
1 ^{er} février	0.09 [0.07, 0.12]	0.05 [0.04, 0.07]	0.04 [0.02, 0.05]
1 ^{er} mars	0.57 [0.50, 0.64]	0.27 [0.22, 0.33]	0.16 [0.12, 0.20]

Bien entendu il s'agit de scénarios et non pas de prédictions ! Selon les mesures de contrôle qui seront mises en place, les dynamiques de croissance pourraient s'avérer très différentes de celles représentées ci-dessus.

Vitesse de distribution des vaccins vs vitesse de pénétration du nouveau variant

Modèle mathématique de vaccination : En partenariat avec l'EHESP, Santé Publique France, la HAS et l'INSERM, l'équipe de modélisateurs de l'Institut Pasteur a adapté un modèle mathématique permettant de décrire la circulation du SARS-CoV-2 dans la population française et son impact sur le système de santé (Salje et al, Science 2020) pour évaluer les stratégies vaccinales. Ce modèle amélioré est utilisé par la Haute Autorité de Santé pour évaluer l'impact de différentes stratégies vaccinales. Les détails techniques et hypothèses sont disponibles en ligne (Tran Kiem et al). Le modèle prend en compte la pyramide des âges de la population française, la manière dont les individus des différents groupes d'âge interagissent entre eux (Béraud et al., 2015), le gradient de sévérité de l'infection SARS-CoV-2 en fonction de l'âge et du nombre de comorbidités (Carrat et al., 2020; Lapidus et al., 2020 ; Ko et al., 2020; Kim et al., 2020 ; Balicco et al., 2017) et la trajectoire des patients à l'hôpital. Le modèle peut décrire la dynamique de l'épidémie en population générale en France métropolitaine. Il n'est en revanche pas adapté pour évaluer l'impact de stratégies vaccinales ciblant des populations ayant des risques spécifiques telles que les professionnels de santé, les résidents

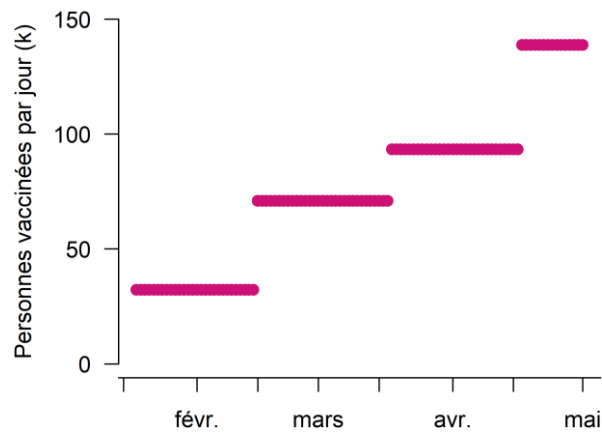
et les personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), les dynamiques de transmission mises en jeu étant différentes.

Dans les analyses qui suivent, nous faisons l'hypothèse que le calendrier des doses disponibles suivra le schéma « prévisionnel » d'approvisionnement du gouvernement décrit dans le tableau ci-dessous qui sera certainement soumis à plusieurs modifications :

Nombre des vaccins	Fin décembre 2020	Janvier 2021	Février 2021	Mars 2021	Avril 2021
BioNTech/Pfizer	0,6	0,7	0,7	0,7	1
BioNTech/Pfizer cumulé	0,6	1,3	2	2,7	3,7
Moderna	0	0,2	0,2	0,3	0,6
Moderna cumula	0	0,2	0,4	0,7	1,3
AstraZeneca	0	0,8	1,3	2	2,4
AstraZeneca cumulé	0	0,8	2,1	4,1	6,5
CureVac	0	0	0	0,6	0,6
CureVac cumulé	0	0	0	0,6	1,2
Janssen/J&J	0	0	0	0,2	0,8
Janssen/J&J cumulé	0	0	0	0,2	1
Total	0,6	1,7	2,2	3,8	5,4
Total cumulé	0,6	2,3	4,5	8,3	13,7

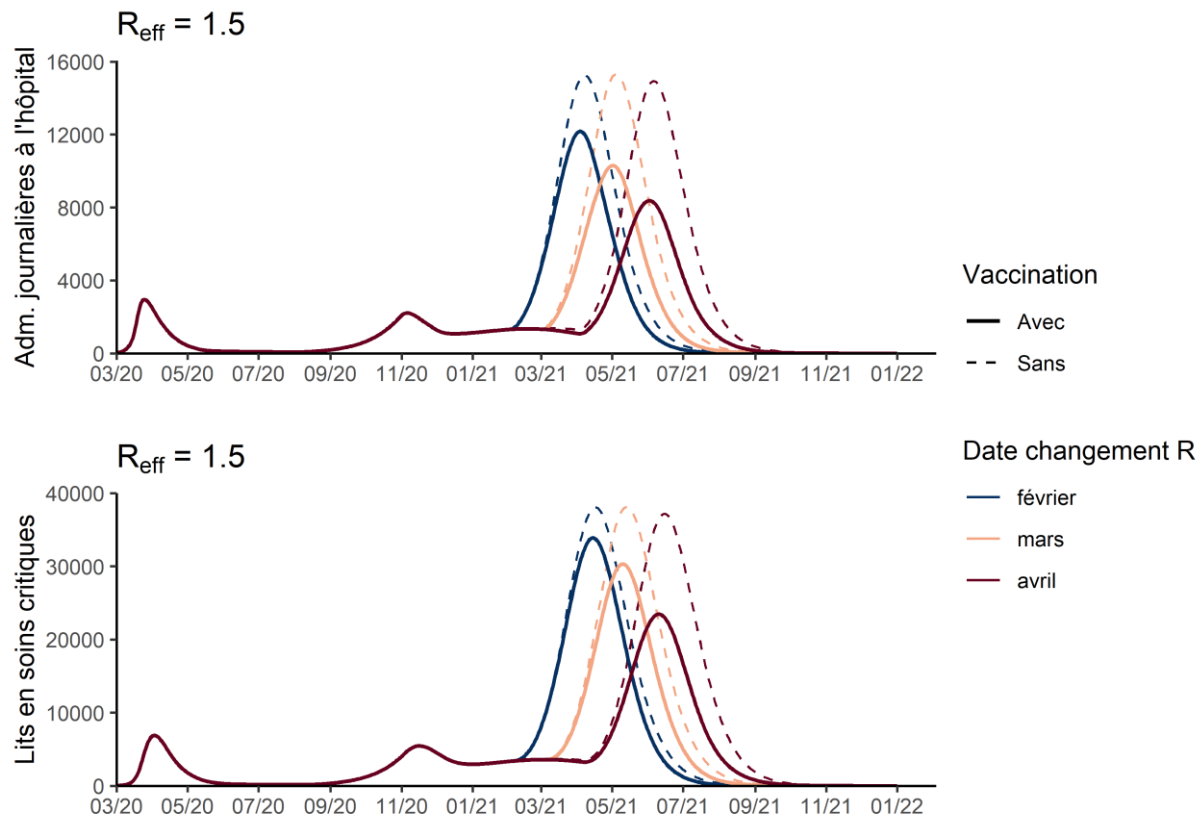
Dans ce tableau, 1 vaccin correspond à 2 doses. Chaque personne vaccinée reçoit 2 doses.

Nous faisons l'hypothèse que la campagne de vaccination va vraiment démarrer le 18 janvier et que l'efficacité vaccinale est atteinte 14 jours après la première dose. De ce fait, les personnes qui reçoivent leur première dose le 18 janvier vont commencer à être protégées le 1^{er} février. Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que les vaccins disponibles un mois donné vont être distribués entre la deuxième quinzaine du mois et la première quinzaine du mois suivant. Par exemple, les vaccins disponibles en février vont être distribués entre le 16 février et le 14 mars. Sous ces hypothèses, la figure ci-dessous montre le nombre de personnes recevant leur première dose par jour :



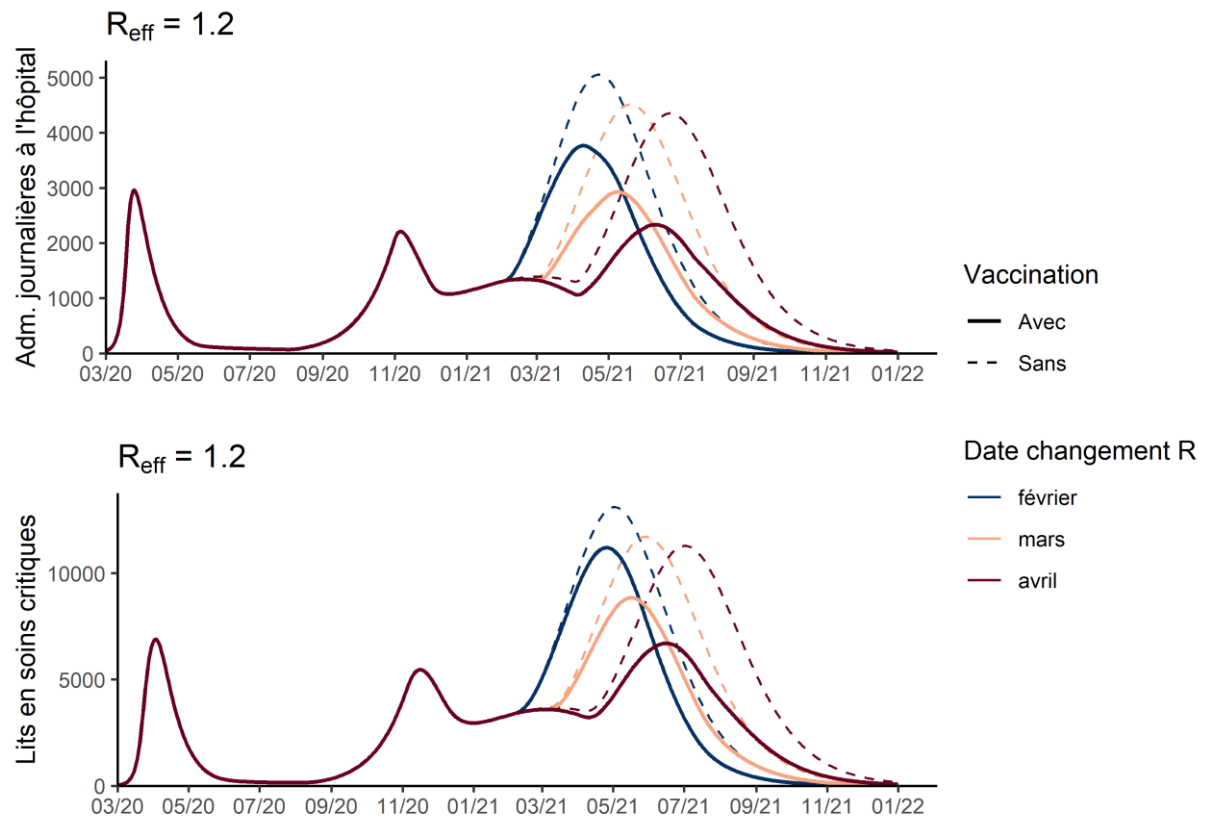
Nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale contre les formes graves est de 90% et nous ignorons pour cette première période l'impact du vaccin sur la transmission. Nous considérons une stratégie de vaccination qui considère l'ordre de priorité suivant : on commence par vacciner les personnes de 75+ ans ; lorsque 70% du groupe est vacciné, on passe au groupe des 65-74 ans ; et de même lorsque 70% des 65-74 ans est vacciné, on passe au groupe des 50-64 ans.

On se place dans le scénario où la circulation du virus va rester stable (nombre de reproduction effectif=1) jusqu'à ce qu'on observe une augmentation de la transmission du fait du nouveau variant. A ce moment, on fait l'hypothèse que le nombre de reproduction va augmenter de 50% ($R_{eff}=1.5$). On se place à ce stade dans le scénario (sans doute peu réaliste) où cette augmentation n'entraîne pas de renforcement des mesures de contrôle. On étudie l'impact de cette augmentation selon qu'elle a lieu le 1^{er} février, le 1^{er} mars ou le 1^{er} avril. Les graphiques ci-dessous montrent la dynamique attendue du nombre d'hospitalisations et du nombre de lits de soins critiques lorsqu'on vaccine (courbes en trait plein) ou pas (courbes en pointillés) et en fonction de la date où la transmission du virus augmente (1^{er} février : bleu ; 1^{er} mars : orange ; 1^{er} avril : rouge).



Dans tous les scénarios, la vaccination permet de diminuer l'impact de l'épidémie sur le système de santé. Mais l'impact de la vaccination dépend fortement du moment où la transmission commence à augmenter. Par exemple, par rapport à un scénario sans vaccin, la campagne de vaccination permet de réduire le nombre d'hospitalisations au pic de 20%, 33% et 44% selon que le taux de transmission augmente le 1^{er} février, le 1^{er} mars ou le 1^{er} avril respectivement. De même, grâce au vaccin, le nombre de lits de soins critiques au pic est réduit de 11%, 20% et 37% lorsque la transmission augmente le 1^{er} février, le 1^{er} mars ou le 1^{er} avril, respectivement.

Bien entendu, étant donné le stress attendu sur le système de santé, des mesures de contrôle (potentiellement drastiques) seront mises en place pour réduire la circulation virale. La figure ci-dessous montre comment les dynamiques changent si ces mesures permettent de faire passer le nombre de reproduction de 1.5 à 1.2 :



Remerciements : Le Conseil scientifique remercie Cécile Tran Kiem (Institut Pasteur), Pierre-Yves Boëlle et Vittoria Colizza (INSERM) pour leurs contributions.

ANNEXE 3 : Surveillance génomique moléculaire en soutien des activités de surveillance épidémiologique et de recherche sur les infections à pathogènes émergents. 8 janvier 2021.

Note préparée par ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes et Santé publique France

La pandémie de COVID-19 et l'émergence récente de mutants ou variants dont les caractéristiques de transmissibilité sont susceptibles de modifier la dynamique de l'épidémie en France souligne la nécessité de renforcer dès aujourd'hui les activités de séquençage en soutien des activités de surveillance épidémiologique et virologique des infections à SARS-CoV-2.

En France, cette surveillance génomique relève des missions du Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires, qui la conduit en lien avec les laboratoires de son réseau, et avec le réseau Sentinelle pour la surveillance communautaire. Elle a pour objectif un suivi de l'évolution génétique des virus pour identifier l'émergence et la distribution spatio-temporelle de virus présentant des mutations susceptibles d'avoir des conséquences sur ses caractéristiques, comme par exemple l'infectiosité, la contagiosité, la virulence, l'échappement immunitaire.

Il s'agit donc de déployer sur le territoire national un système de surveillance génomique des infections (virales, mais aussi bactériennes, fongiques, parasitaires) qui viendrait en soutien et complément de la surveillance épidémiologique et microbiologique actuellement en place. Un tel système de surveillance prospective, efficace, à mailles fines, serait initialement développé pour le SARS-CoV-2 lors de sa montée en charge et répondre aux besoins de gestion de la crise sanitaire.

Un tel système doit cependant s'inscrire dans la durée et ces objectifs à court terme seront le socle d'objectifs à plus long-terme ciblant d'autres pathogènes émergents, venant ainsi en soutien transversal de l'activité de Santé publique France et des Centres nationaux de référence, et constituant par ailleurs un outil important pour la recherche.

Les fonctionnalités et la montée en puissance de ce système seront fortement dépendantes de deux aspects : l'organisation d'amont (logistique pour la sélection et la collecte des échantillons) et d'aval (diffusion et partage des résultats à des fins épidémiologiques et de recherche) des structures de séquençage, et leur maillage territorial.

1. L'organisation logistique d'amont (sélection et collecte des échantillons) :

En amont, cette surveillance génomique sera basée sur le recueil de données (données de séquençage et métadonnées associées) à partir de laboratoires de biologie médicale hospitaliers ou de ville :

- A l'hôpital : cette surveillance peut être initiée à partir du réseau ANRS qui regroupe 46 centres hospitaliers et hospitalo-universitaires en France. Ce réseau couvre l'ensemble du territoire national et implique plus d'une centaine de virologues hospitaliers/hospitalo-universitaires et des ingénieurs universitaires ou de l'Inserm. Créé il y a 20 ans, ce réseau fonctionne parfaitement et autorise des études génétiques principalement dans le domaine du VIH ; ses membres ont une très grande habitude de fonctionner ensemble, son organisation est bien rodée et inclut plusieurs journées d'animations par an. Tous ces centres utilisent du séquençage SANGER et une quinzaine d'entre eux du séquençage NGS. Des outils informatiques permettant de gérer des bases de données de séquences ont été développés et sont utilisés. Le centre de méthodologie et de gestion ANRS Inserm 1136 est en charge de l'analyse de ces données qui sont couplées aux données cliniques et épidémiologiques qui remontent via les centres de virologie et les centres cliniques qui leurs sont localement associés. A souligner par ailleurs l'importance de la dimension internationale de ce réseau, avec des ramifications en Afrique de l'Ouest et en Asie (une dizaine de centres de virologie de ces pays et leurs virologues locaux correspondants).
- En ville : les grosses plateformes de biologie médicale privée facilitent l'accès centralisé à des prélèvements issus des laboratoires de biologie médicale, qui pourraient être transmis aux centres hospitaliers précédemment cités ainsi qu'aux laboratoires du CNR. Certaines d'entre elles disposent par ailleurs de capacités en séquençage, qui pourraient être mis à contribution autant que de besoin sous réserve de se conformer aux protocoles du réseau ANRS.

Dans l'objectif de renforcer la surveillance des variants du SARS-CoV-2, ces plateformes devront analyser des prélèvements issus de plusieurs populations cibles et devant faire l'objet d'un séquençage: il s'agit notamment des prélèvements issus de la surveillance du Réseau Sentinelles en communauté, de la surveillance de la COVID-19 dans les établissements sociaux et médico-sociaux. Cette surveillance extrahospitalière complètera la surveillance conduite par le réseau hospitalier assurant aussi la surveillance des cas graves de COVID-19 admis en réanimation. La surveillance en ville et à l'hôpital permettra aussi d'investiguer de potentiels cas de réinfection ou d'échappement à la vaccination, ou du suivi des COVID-19 survenant chez des patients immunodéprimés.

Par ailleurs, le séquençage des virus isolés d'un échantillon représentatif de patients prélevés en laboratoires de biologie médicale de ville doit d'emblée être envisagé. Cela permettrait notamment de compléter la cartographie des virus qui circulent (quel que soit leur type). Il en est de même pour le séquençage des virus isolés en milieu scolaire (à l'occasion de dépistage systématique ou lors de l'investigation de clusters), en particulier à court terme dans l'objectif de mieux caractériser la circulation du SARS-CoV-2 chez les jeunes. Enfin, la faisabilité du séquençage d'un échantillon de virus isolés de patients dépistés positifs lors de campagnes de dépistage aux aéroports, ou dans certaines collectivités territoriales, doit aussi être étudiée.

2. Séquençage

L'étape de séquençage doit être préférentiellement assurée par des plateformes de séquençage à haut débit clairement identifiées, possédant les caractéristiques suivantes (non exhaustives) :

- Spécialisation de la plateforme en microbiologie et maladies infectieuses, avec de fortes connexions hospitalo-universitaires (pour les capacités diagnostiques, d'innovation et de développements technologiques en séquençage, de recherche) ;
- Compétences techniques, technologiques, médicales et épidémiologiques (surveillance) requises, dans le cadre d'un « laboratoire » spécialisé utilisant la plateforme pour ses activités de surveillance ;
- Équipements et environnements très automatisés et à forte capacité évolutive (quantitative et qualitative, progrès technologique) ;
- Accréditation ;
- Organisation en réseau coordonné des différentes plateformes régionales qui peuvent se suppléer en cas de besoin ;
- Échange de compétences et formation pouvant être assurée par les sites les plus avancés pour les moins avancés ;
- Financements à hauteur des besoins et des circonstances épidémiologiques ;
- Connexion huilée avec les structures d'amont et les structures d'aval.

L'objectif à moyen terme est celui d'un maillage régional ou interrégional avec à titre exemple 6 ou 8 plateformes coordonnées en réseau. Il est important de mobiliser autant que possible les expertises dans les grands CHU comportant des CNR, et de s'appuyer sur les organisations régionales ou interrégionales déjà existantes. Pour répondre à cette ambition et également au besoin à court terme, une trajectoire de renforcement des plateformes existantes leur permettant de remplir les nouveaux objectifs de surveillance et la mise en place progressive de nouvelles plateformes et des compétences associées doivent être définies.

Une organisation pour s'assurer de la standardisation des protocoles, des outils d'analyse et de production de métadonnées issues du séquençage et du contrôle qualité sera essentielle pour garantir la qualité et l'homogénéité de la collecte d'informations pour la surveillance.

3. Organisation d'aval (remontée des données vers les CNR et Santé publique France, exploitation épidémiologique, exportation vers les bases internationales)

La production de données génétiques sur les pathogènes circulants implique la structuration d'une filière aval pour optimiser l'exploitation de ces données.

Ceci inclut l'exportation des données de séquences vers les bases de données internationales *ad hoc*, puis un segment dédié à la surveillance (par exemple : apparition de mutants, diffusion

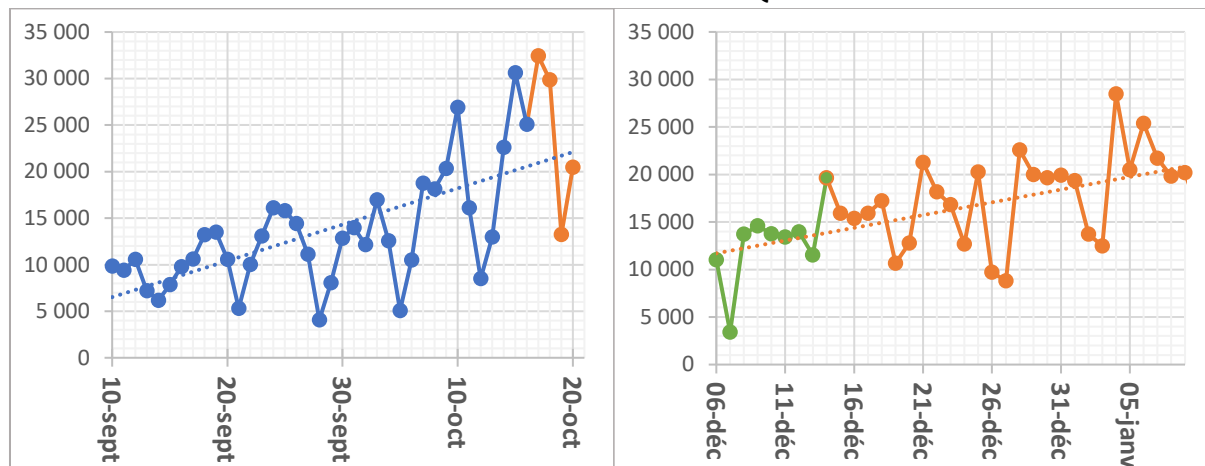
des variants) dont la temporalité et l'exploitation rapide devrait se faire au bénéfice de la santé publique. L'objectif est ici, en lien avec Santé Publique France et les autorités sanitaires (ARS notamment), la capacité de transformer dans des délais très courts les données génétiques associées à des données socio-démographiques et cliniques en données épidémiologiques robustes, afin de pouvoir orienter les mesures de gestion autour des cas et d'enrichir les indicateurs de suivi épidémiologique. Ceci implique, au-delà de la production de séquences, la capacité de les interpréter dans le contexte des informations d'échantillonnage et de celles issues d'autres bases de données.

Il est également important de prévoir le second segment de manière parallèle et donc de mettre en place une filière de recherche plus fondamentale issue de ces données génétiques. Elle devra permettre une exploitation en profondeur des données d'évolution et phylogénie virale et leur intégration dans les activités de modélisation épidémiologique (par exemple pour évaluer le niveau de circulation du variant VOC en France, la proportion d'infections autochtones vs. importées et le taux de transmission du nouveau variant ; pour comparer le niveau de circulation observé au niveau attendu selon plusieurs scénarios concernant sa transmissibilité ; pour anticiper la dynamique du variant VOC et son impact sur le système de santé ...), dans les recherches menées par les structuralistes, dans les suivis de résistance aux anti-infectieux ou d'échappement à la réponse immunitaire (notamment avec la génétique inverse), ou encore dans la détection de variants permettant d'anticiper un franchissement de la barrière d'espèce. A ce dernier propos, les interfaces avec les plateformes de séquençage et réseau de surveillance en santé animale devront être mis en place.

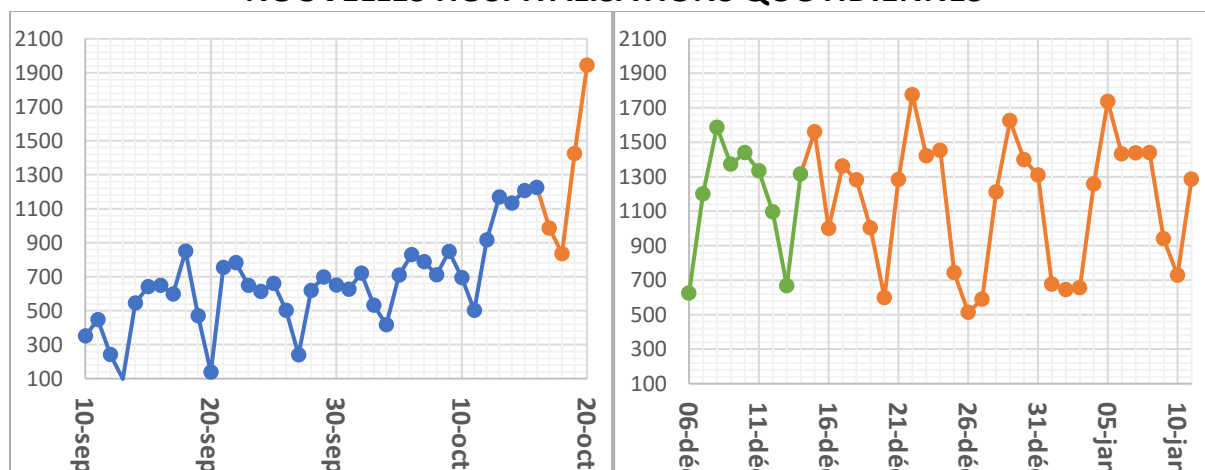
Les éléments cruciaux pour la réussite de cette filière seront l'intégration de scientifiques formés auprès des meilleurs spécialistes internationaux et un accès facilité à des capacités computationnelles significatives. Le programme est ambitieux mais essentiel pour un meilleur suivi et contrôle de l'épidémie actuelle et de futures émergences. Il autorisera un transfert des innovations de la recherche vers la surveillance, et devra aussi favoriser les liens de la France à l'international dans ces deux domaines. Sa montée en charge, au départ centrée sur les enjeux de la pandémie actuelle, sera progressive, et il faudra prévoir une augmentation des capacités de recueil, stockage et traitement des données pour l'accompagner.

ANNEXE 4 : Données épidémiologiques comparées [10 sept. – 20 oct. 2020] et [6 déc. 2020 – 11 janv. 2021]

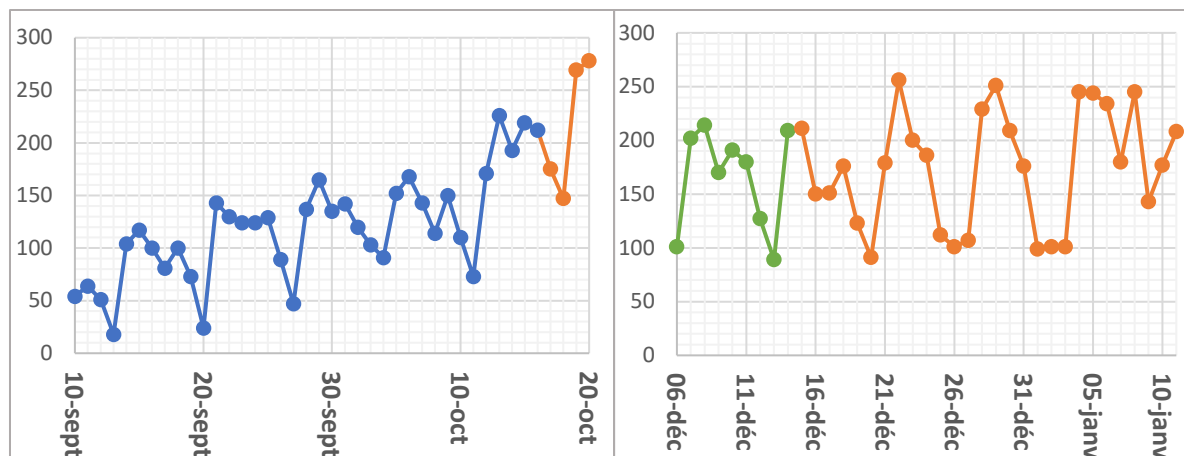
NOUVELLES CONTAMINATIONS QUOTIDIENNES



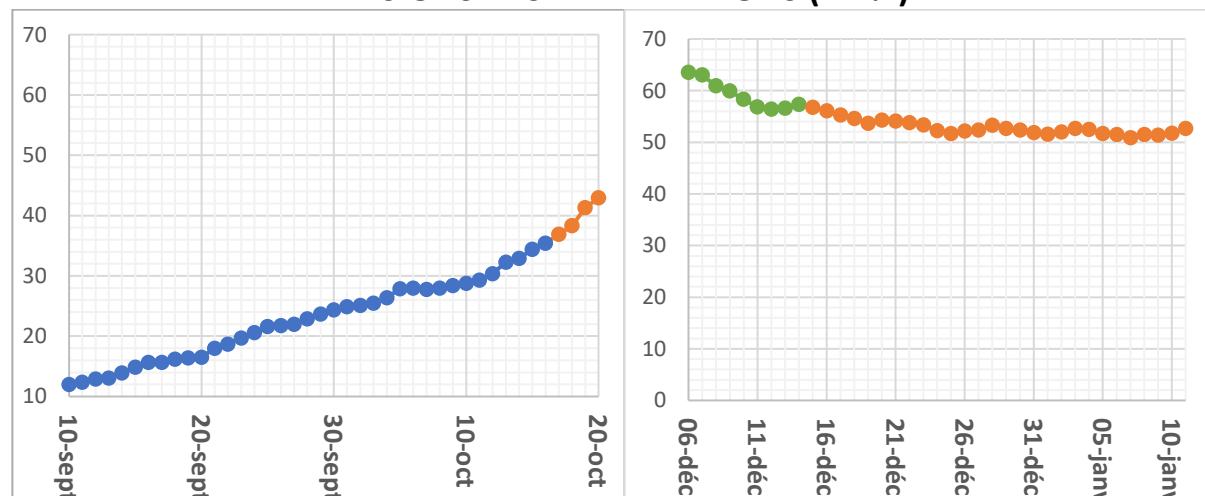
NOUVELLES HOSPITALISATIONS QUOTIDIENNES



NOUVELLES ADMISSIONS EN REANIMATION QUOTIDIENNES



TENSIONS DES REANIMATIONS (EN %)



- Confinement
- Couvre-feu
- Hors restrictions de déplacement

BIBLIOGRAPHIE

Efficacité du couvre-feu :

- Note d'Alerte du Conseil scientifique COVID-19 – un contrôle renforcé de l'épidémie pour « mieux vivre avec le virus », 22 septembre 2020.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Spaccaferri G. et al. Early assessment of the impact of mitigation measures to control COVID-19 in 22 French metropolitan areas, October to November 2020. Euro Surveill. 2020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001974>
- Alessio Andronico, Cécile Tran Kiem, Juliette Paireau, Tiphane Succo, Paolo Bosetti, Noémie Lefrancq, Mathieu Nacher, Félix Djossou, Alice Sanna, Claude Flamand, Henrik Salje, Cyril Rousseau, Simon Cauchemez. Evaluating the impact of curfews and other measures on SARS-CoV-2 transmission in French Guiana. medRxiv2020.10.07.20208314; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208314>

Epidémiologique/Santé publique :

- Conseil scientifique COVID-19. Note du Conseil scientifique COVID-19 – Une deuxième vague entraînant une situation sanitaire critique. 26 octobre 2020, actualisée le 28 octobre 2020.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Conseil scientifique COVID-19. Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19 – Accompagner une fin d'année pas comme les autres. 12 décembre 2020, modifiée le 14 décembre 2020.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Conseil scientifique COVID-19. Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19 – Le clone anglais « VUI-UK » ; Anticiper une reprise épidémique en Janvier. 22 décembre 2020, actualisée le 23 décembre 2020.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Santé Publique France. Point épidémiologique hebdomadaire du 7 janvier 2021. Santé Publique France COVID-19.
Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-janvier-2021>

- Santé Publique France. Bilans de situation COVID-19 quotidiens. Santé Publique France COVID-19.
- Fontanet et Coll. Étude des facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2 (ComCor). Décembre 2020. Etude en intégralité disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/file/37907/download>
- Chang, S., Pierson, E., Koh, P.W. et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature 589, 82–87 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2923-3>
- Travaux du projet de l'Observatoire épidémiologique dans les eaux usées (OBEPINE) sur la détection de virus COVID-19 dans les eaux usées.
- Étude de l'influence potentielle de l'humidité et de la température dans la propagation de la COVID-19. Predict Services.
- Linda Lasbeur, Jean-Michel Lecrique, Jocelyn Raude, Christophe Léon, Isabelle Bonmarin, Enguerrand du Roscöat, Pierre Arwidson. Adoption des mesures de prévention recommandées par les pouvoirs publics face à l'épidémie de Covid-19 pendant la période de confinement en France métropolitaine. Enquête CoviPrev. 2020. Résultats disponibles sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/covid-19-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie>

Clones anglais et sud-africain :

- Conseil scientifique COVID-19. Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19 – Le clone anglais « VUI-UK ». Anticiper une reprise épidémique en Janvier. 22 décembre 2020, actualisée le 23 décembre 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Site du gouvernement britannique à propos du clone anglais : <https://www.gov.uk/government/collections/new-sars-cov-2-variant>
Notamment les rapports techniques : <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
- Volz et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv 2020.12.30.20249034; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- Discussions entre le Conseil scientifique COVID-19 et les conseillers scientifiques anglais et européens. 20, 21 22 décembre 2020 et 8 janvier 2021.

- Bina Choi et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. December 3, 2020. N Engl J Med 2020; 383:2291-2293. DOI: 10.1056/NEJMc2031364
- Houriiyah Tegally, Eduan Wilkinson, Richard R Lessells et al. Major new lineages of SARS-CoV-2 emerge and spread in South Africa during lockdown. medRxiv 2020.10.28.20221143 ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.28.20221143>
- Houriiyah Tegally, Eduan Wilkinson, Marta Giovanetti et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv 2020.12.21.20248640; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- National Institute For Communicable disease. THE EMERGENCE OF A MUTATED SARS-COV-2 LINEAGE IN SOUTH AFRICA. 18 Décembre 2020.
Disponible sur <https://www.nicd.ac.za/the-emergence-of-a-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/>
- Pfizer. Communiqué de presse. 8 janvier 2021.
Disponible sur : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/vitro-study-shows-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-elicits>
- Xuping Xie, Jing Zou et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>
- Kai Kupferschmidt. Viral mutations may cause another 'very, very bad' COVID-19 wave, scientists warn. Jan. 5, 2021.
Disponible sur : <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/viral-mutations-may-cause-another-very-very-bad-covid-19-wave-scientists-warn>
- Carl A.B. Pearson, Timothy W Russell, Nicholas Davies, Adam J Kucharski, CMMID COVID-19 working group, W John Edmunds, Rosalind M Eggo. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. 11-01-2021. CMMID. Disponible sur : <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>

Vaccins (liste non exhaustive) :

- Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Avis relatif à la simplification, l'élargissement et l'accélération de la campagne de vaccination contre la Covid-19. 6 janvier 2021.
- CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19. Avis du 9 juillet 2020. UNE STRATEGIE DE VACCINATION.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0080/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des

actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé. 27 novembre 2020.

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221172/fr/avis-n-2020-0080/ac/seap-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-santerelatif-aux-modifications-des-conditions-d-inscription-sur-la-liste-des-actes-etprestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-actede-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge

- Haute Autorité de Santé. Communiqué de presse de la Haute Autorité de santé. Vaccination contre la Covid-19 : la HAS précise ses recommandations sur la priorisation des publics cibles. 18 décembre 2020.
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225633/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-precise-ses-recommandations-sur-la-priorisation-des-publics-cibles
- Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale de la Haute Autorité de santé. Vaccination contre la COVID-19 : Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie vaccinale. 23 décembre 2020.
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2
- Haute Autorité de Santé. Communiqué de presse de la Haute Autorité de santé. Vaccination contre la Covid-19 : la HAS inclut le vaccin de Moderna dans la stratégie vaccinale. 8 janvier 2021.
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230294/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-inclut-le-vaccin-de-moderna-dans-la-strategie-vaccinale
- Maria Deloria Knoll, Chizoba Wonodi. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. The Lancet. Publié le 8 décembre 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
- Meryn Voysey, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, Lily Y Weckx, Pedro M Folegatti, Parvinder K Aley, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. Publié le 8 décembre 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Lindsey R. Baden, Hana M. El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, Stephen A. Spector, Nadine Rouphael, C. Buddy Creech, John McGettigan, Shishir Khetan, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. The New England Journal of Medicine. December 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Fernando P. Polack, Stephen J. Thomas, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, Gonzalo Pérez Marc, Edson D. Moreira, Cristiano Zerbini, Ruth Bailey, Kena A. Swanson et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. December 31, 2020. N Engl J Med 2020; 383:2603-2615 DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

- Eric J. Rubin, and Dan L. Longo. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. December 31, 2020. N Engl J Med 2020; 383:2677-2678. DOI: 10.1056/NEJMe2034717
- Evan J. Anderson, Nadine G. Rouphael, Alicia T. Widge, Lisa A. Jackson, Paul C. Roberts, Mamodikoe Makhene, James D. Chappell, Mark R. Denison, Laura J. Stevens, Andrea J. Pruijssers, Adrian B. McDermott, Britta Flach et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. December 17, 2020. N Engl J Med 2020; 383:2427-2438. DOI: 10.1056/NEJMoa2028436
- Edward E. Walsh, Robert W. Frenck Jr., Ann R. Falsey, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, Kathleen Neuzil, Mark J. Mulligan, Ruth Bailey, Kena A. Swanson, Ping Li et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. December 17, 2020. N Engl J Med 2020; 383:2439-2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
- Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. January 7, 2021 N Engl J Med 2021; 384:80-82 DOI: 10.1056/NEJMc2032195