

Avis du Conseil scientifique COVID-19

11 mars 2021

**ANTICIPER ET DIFFERENCIER
LES STRATEGIES POUR SORTIR
DES PHASES AIGUES DE L'EPIDEMIE**

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
Catherine Chirouze, Infectiologue
Angèle Consoli, Pédopsychiatre
Pierre Louis Druais, Médecine de Ville
Arnaud Fontanet, Epidémiologiste
Marie-Aleth Grard, Milieu associatif
Olivier Guérin, Gériatre
Aymeril Hoang, Spécialiste des nouvelles technologies
Thierry Lefrançois, Vétérinaire/One Health
Bruno Lina, Virologue
Denis Malvy, Infectiologue
Yazdan Yazdanpanah, Infectiologue

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 11 mars 2021 à 16H00.
Comme les autres avis du Conseil scientifique, cet avis a vocation à être rendu public.

SYNTHESE	3
INTRODUCTION	11
I. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES	12
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	12
1. Prévalence de l'infection par région	12
2. Variants	12
3. Dynamiques récentes	14
B. LES VACCINS : UN OUTIL MAJEUR POUR UNE SORTIE DE CRISE	14
1. Des connaissances évolutives	14
2. Scénario des prochains mois : l'impact des vaccins	15
C. LA CRISE SANITAIRE A DES RETENTISSEMENTS CLINIQUES MULTIPLES	18
1. COVID-long	18
2. Santé mentale	19
3. La situation des soignants	20
4. Hors COVID	21
II. MESURES DE GESTION DE L'EPIDEMIE	22
A. LES OPTIONS STRATEGIQUES	22
B. UNE REPONSE ANTICIPEE, REGIONALE, ADAPTEE, ET CIBLEE	24
1. Quelle temporalité pour la réponse ? Interventions précoces ou approche attentiste	25
2. Approche nationale ou localisée	27
3. Mesures ciblées ou non selon les lieux de contamination	31
4. Mesures spécifiques selon les groupes de population	35
5. Le recours aux outils numériques	41
6. La question d'un pass sanitaire « numérique »	42
PERSPECTIVES	43
ANNEXES	45

SYNTHESE

Un an après le début de l'épidémie de COVID-19 en France, le Conseil scientifique dresse un état des lieux et fait le point sur les avancées scientifiques. Il examine plusieurs stratégies de gestion de la suite de l'épidémie et plaide pour une réponse anticipée, régionale, ajustée et ciblée.

I. ETAT DES LIEUX ET MESURES SPECIFIQUES

Une population peu immunisée, des variants plus dangereux et des indicateurs signalant une reprise de l'épidémie.

Au 1^{er} mars 2021, 17% des français auraient été infectés par le SARS-CoV-2 en métropole, avec deux fois plus d'infections chez les moins de 50 ans que chez les plus de 50 ans. L'âge est le facteur de risque écrasant de morbidité grave et décès lié au SARS-CoV-2, très fréquemment aggravé par les comorbidités, et les plus de 50 ans sont ainsi très touchés. Les territoires sont, eux, très diversement atteints : environ 30% des adultes en Ile-de-France contre 6% en Bretagne auraient été infectés par SARS-CoV-2.

La situation actuelle s'aggrave du fait de l'apparition de variants susceptibles de dégrader l'efficacité du dispositif sanitaire : le virus historique est remplacé par le variant UK (variant B.1.1.7 dit « britannique »), plus transmissible et plus létal. Ce variant UK constitue le problème majeur actuellement en métropole. Le variant SA (variant B.1.351 dit « sud-africain »), a été détecté de manière majoritaire en Moselle (54.3%) et semble désormais diminuer (45,1%). Il est également détecté à plus de 30% dans le Grand Est et aussi à Mayotte et à la Réunion. Dans tous ces territoires, il baisse progressivement. Il est plus transmissible et sa sensibilité aux vaccins est moins bien évaluée.

L'enjeu consiste toujours à faire baisser le nombre d'infections, la mortalité et la pression sur le système de santé dans un contexte où la crise devient de moins en moins supportable du fait de la dureté des mesures restrictives sur la vie quotidienne. 36 000 décès sont survenus depuis le 1^{er} décembre 2020. En 2021, en dépit d'un couvre-feu à 18h00 étendu à l'ensemble du territoire national, et d'une incidence stable autour de 20-25 000 nouveaux cas diagnostiqués par jour, le nombre de patients en réanimation est passé de 2 582 le 7 janvier 2021 à 3 743 le 7 mars 2021 (+45%). Nice et Dunkerque ont connu des épidémies fortes, obligeant à des évacuations sanitaires de patients en état critique, et la région Ile-de-France est fortement menacée.

Des symptômes persistants pour une part importante de patients.

Entre un tiers et deux tiers des patients, quel que soit leur âge, ont encore des symptômes quatre mois après leur contamination par le virus, principalement la fatigue, une dyspnée, des palpitations, des maux de tête et des troubles cognitifs. 69% de ceux qui connaissent des

symptômes persistants considèrent que cela a un impact durable sur leur vie quotidienne. Cela montre que, même pour les personnes peu à risque de développer des formes graves, et singulièrement chez les jeunes, il existe un véritable enjeu en termes de santé personnelle à éviter une infection.

Des traitements précoces des personnes à haut risque peu concluants.

La prise en charge des formes graves de la maladie a évolué favorablement depuis un an. Néanmoins, les traitements dirigés contre le virus se sont avérés décevants. Des traitements innovants : β -interféron, anticorps monoclonaux, sérum de convalescents, à des stades avancés d'évaluation mais pas encore validés, pourraient modifier le pronostic des sujets à risque de formes graves. Ces traitements, dont l'efficacité doit être évaluée y compris sur les variants, posent également des questions de nature opérationnelle, en particulier parce qu'ils devraient être administrés de façon très précoce, moins de 5 jours après les premiers signes. Enfin, pour ces derniers, la capacité de production industrielle reste un facteur limitant et fait obstacle à leur éventuel recours massif.

Une dégradation de la santé mentale des Français et des populations touchées par la crise sanitaire qui appellent des mesures médico-sociales spécifiques.

La santé mentale des Français s'est dégradée avec des niveaux élevés d'états anxieux ou dépressifs, corrélés aux périodes de confinement et aux mesures de restriction. Des mesures d'accompagnement renforcées fondées sur la prévention, des campagnes d'information et une prise en charge thérapeutique lorsqu'elle est nécessaire, doivent prendre en compte un ensemble de troubles, y compris le risque suicidaire, les conduites addictives et les manifestations anxieuses et dépressives. L'accès à une aide psychologique ou psychiatrique apparaît primordial pour soulager le présent et préparer l'avenir.

Tandis que l'épidémie affecte de manière différenciée l'ensemble de la population, la situation de certains groupes appelle une attention particulière. Les **populations précaires** sont affectées par une baisse de leurs revenus et par des difficultés d'accès aux droits du fait des mesures de restriction. Un nombre accru de personnes a recours à l'aide alimentaire. Alors que l'usage du numérique reste difficile, l'accès à un accueil physique délivré par des professionnels administratifs et sociaux est indispensable. Le maintien des liens sociaux et de l'accompagnement des populations précaires est aussi crucial. A ce titre, une attention particulière doit être portée aux enfants. Le maintien de l'ouverture des établissements scolaires et de leurs cantines apparaît pour eux indispensable, et a été pratiqué par les Anglais alors que les écoles étaient fermées pour le reste de la population lors du dernier confinement. L'accès à la vaccination doit être facilité par des dispositifs dédiés, y compris pour les personnes en situation irrégulière.

La situation des **étudiants et des jeunes professionnels** s'est également dégradée au point d'entraîner une précarité et un isolement social, scolaire, professionnel et même culturel,

s'accompagnant de souffrances psychiques. Des mesures spécifiques de soutien et d'accompagnement doivent rendre leur situation dans la crise plus soutenable.

Les personnes de plus de 65 ans, très touchées par les conséquences les plus graves de l'épidémie, souffrent aussi des conséquences d'un isolement accru. En attendant leur vaccination, seule véritable solution, l'objectif reste d'éviter leur contamination par des pistes d'amélioration : une autoprotection accrue, éclairée et librement consentie, informée sur les lieux et circonstances de contamination, leur accompagnement social à domicile, ainsi que l'amélioration de leur prise en charge grâce à l'accès aux thérapeutiques précoces et à l'oxygénothérapie à domicile.

Des lieux et circonstances de transmission du virus mieux connus.

La littérature internationale et l'étude ComCor en France permettent désormais de mieux estimer la dangerosité des situations vis-à-vis du risque d'infection par le SARS-CoV-2, les lieux et circonstances de contamination et donc d'identifier des activités plus ou moins à risque de transmission du virus. Elles ne prennent néanmoins pas en compte la transmissibilité accrue du variant UK.

Le risque de contamination reste majeur en cas d'événement dans un espace clos, mal ventilé, avec des participants nombreux, ne respectant pas les gestes barrières et notamment le port du masque. L'interdiction des regroupements est ainsi l'une des mesures les plus efficaces de contrôle de la transmission du virus. Les repas, au cours desquels le port du masque ne peut être respecté, constituent une circonstance majeure de contamination, aussi bien en milieu privé que professionnel. Les patients s'isolent trop tard, attendant le résultat du test au lieu de s'isoler dès le début des symptômes, et ne protègent pas assez les membres de leurs foyers. 37% des personnes source de l'infection sont symptomatiques lorsqu'elles contaminent quelqu'un hors de leur domicile.

Les lieux associés à un sur-risque d'infection ont été les bars, les restaurants et les salles de sport, quand ils étaient ouverts en octobre dernier, ainsi que le co-voiturage. A l'inverse, les transports en commun, les cours en amphithéâtre ou en salle pour la formation continue, le sport en extérieur, la fréquentation des lieux culturels et de culte, des commerces et des salons de coiffure n'ont pas été associés à un sur-risque d'infection.

Une situation insatisfaisante en milieu professionnel qui requiert une meilleure application des protocoles sanitaires.

La situation en entreprise et dans le monde professionnel hors établissements de santé apparaît comme la plus insatisfaisante sur un plan sanitaire : presque un professionnel sur deux est symptomatique lorsqu'il contamine un collègue sur son lieu de travail. Le travail en bureaux partagés et les repas en commun sont les circonstances les plus fréquemment rapportées à l'origine des transmissions en milieu professionnel. Alors qu'il est désormais

démontré que le télétravail protège effectivement, les cadres, ingénieurs et chefs d'entreprise sont, avec les chauffeurs et les assistantes sociales, les catégories professionnelles les plus à risque de contamination.

Si les employeurs semblent connaître des difficultés pratiques à faire respecter les protocoles sanitaires sur les lieux de travail, et ce malgré la responsabilité qui leur incombe en termes de santé, d'hygiène et de sécurité, la situation requiert néanmoins, compte tenu de son impact sur la crise, une tentative de durcissement de ces protocoles sanitaires, et des moyens dédiés à leur respect et à leur contrôle effectif, en particulier lors des repas.

Des écoles qui n'amplifient pas la transmission virale et à garder le plus possible ouvertes.

Les écoles ne semblent pas constituer des amplificateurs de transmission : la circulation du virus en milieu scolaire reflète plutôt celle qui est observée au sein de la collectivité. La meilleure façon de garder les écoles ouvertes est donc de réduire la transmission du virus dans la communauté. Le risque majeur réside dans la transmission du virus des enfants infectés à leurs parents et grands-parents, davantage sujets aux formes graves de la maladie. L'étude ComCor révèle néanmoins que les transmissions du virus aux adultes du foyer ont plutôt été le fait des lycéens, collégiens et enfants gardés par une assistante maternelle.

Compte tenu de la situation épidémiologique dans et autour de l'école et de l'impact très négatif de la déscolarisation sur l'apprentissage, et même peut-être irrattrapable pour les enfants issus de familles défavorisées ou en situation précaire, la fermeture d'écoles apparaît comme une mesure sanitaire extrême de dernier recours, dès lors que des protocoles sanitaires efficaces existent. En cas de situation sanitaire critique, la présence au collège et au lycée peut être graduée, avec une alternance des cours une semaine sur deux. La fermeture des écoles primaires ne devrait être envisagée qu'en dernier recours.

Des outils numériques sous-utilisés et à mobiliser.

Les outils numériques doivent continuer à contribuer à l'efficacité des stratégies sanitaires et leur usage doit être renforcé dans la perspective de stratégies régionalisées différenciées. L'application TousAntiCovid, pour sa fonctionnalité anonyme de détection des chaînes de transmission du virus et de notification des personnes contact, pourrait utilement être déployée dans une logique de mobilisation territoriale sur une zone donnée, que cette dernière connaisse un taux d'incidence élevé, pour mieux cibler les personnes à isoler, ou un taux d'incidence faible, pour prévenir toute dégradation de la situation.

Dans une optique de réouverture de lieux publics dans les zones où le niveau des indicateurs le permet, l'application TousAntiCovid doit également évoluer pour permettre la détection d'événements de super-transmission vu leur rôle dans la formation de clusters.

Enfin, la pertinence d'un passe sanitaire numérique se pose en termes sanitaire, éthique, juridique et opérationnel et appelle à un large débat public en parallèle des expérimentations éventuelles.

Les gestes barrières : une efficacité démontrée à maintenir dans la durée.

Il est désormais bien démontré que les gestes barrières à privilégier absolument pour minimiser le risque de contamination sont le port strict du masque, une aération suffisante et la désinfection des mains. La distance physique reste pertinente en complément des autres mais, seule, s'avère inefficace dans les lieux clos mal ventilés, du fait de la transmission du virus par aérosols.

En tout état de cause et tant que le niveau d'immunité collective n'est pas atteint notamment grâce à la vaccination, les mesures barrières en vigueur doivent être maintenues et même renforcées en raison de la haute contagiosité des variants et ce même en cas de COVID avérée antérieurement ou de vaccination complétée. En effet des variants pouvant échapper à l'immunité naturelle ou post-vaccinale pourraient déjà être en circulation sans avoir encore été détectés.

II. ENJEU STRATEGIQUE : DES REPONSES REGIONALES PRECOCES A PRIVILEGIER FACE A LA REPRISE EPIDEMIQUE DUE AUX VARIANTS

La vaccination, pilier de la sortie de crise.

La sortie de crise sanitaire ne pourra se faire que grâce à la vaccination de la très grande majorité de la population.

10 millions de français devraient être vaccinés d'ici mi-avril. Les vaccins constituent le pilier de la sortie de crise, avec bientôt quatre vaccins approuvés en France. Ils ont une efficacité estimée entre 70% et 95% pour prévenir les formes cliniques de la maladie. Tous semblent avoir une efficacité proche de 100% pour empêcher les formes sévères, les hospitalisations et les décès. Si tous semblent conserver la même efficacité contre le variant UK, celle-ci semblerait diminuée contre le variant SA. Les trois vaccins disponibles ont également un impact fort (>50%) sur la transmission du virus, comme nous le montre l'évolution de l'épidémie en Israël et en Angleterre où les programmes vaccinaux sont les plus avancés. L'effet positif des vaccins, décalé dans le temps, devrait néanmoins être insuffisant pour éviter une augmentation importante des hospitalisations, notamment en réanimation, à très court terme en France, du fait de la transmissibilité et de la létalité accrues du variant UK et de la faible couverture de vaccination des patients avec indication de réanimation, le cas échéant.

Plusieurs stratégies possibles pour gérer l'épidémie jusqu'à une vaccination suffisante.

Cet état des lieux a un impact majeur sur les stratégies possibles en termes de gestion de l'épidémie et de sortie de crise. Les projections montrent ainsi que, malgré la vaccination, il faudra maintenir les taux de transmission à des niveaux très bas dans les prochains mois pour éviter une remontée importante des hospitalisations étant donné la circulation de variants bien plus transmissibles. L'enjeu porte sur le niveau tolérable de circulation du virus : des

mesures trop strictes ont en effet un coût économique et social considérable, tandis que des mesures trop lâches ont un coût sanitaire et humain très élevé.

Toute stratégie sanitaire doit prendre en compte plusieurs dimensions à mettre en perspective avec différents indicateurs, tels que les occupations hospitalières et le nombre de morts par jour, ainsi qu'avec le risque de reprise de l'épidémie à court et moyen terme.

- **Une dimension temporelle** : entre une réponse sanitaire précoce, plus efficace, et une réponse retardée, qui modère l'effet négatif sur l'économie au risque d'aggraver ensuite la situation sanitaire et son bilan final en termes d'hospitalisations et de décès.
- **Une dimension qualitative** : les mesures de restriction de déplacements réduisent la mobilité, très corrélée au niveau de circulation du virus. Elles affectent néanmoins les libertés, la santé mentale des populations et l'activité économique. A l'inverse, des mesures plus ciblées, prenant en compte les caractéristiques des lieux accueillant du public, préservent les libertés du plus grand nombre. Mais leur impact propre sur la diminution des interactions sociales à risque est difficile à évaluer. Elles peuvent ainsi s'avérer insuffisantes en cas de poussée épidémique forte et doivent être réservées à des périodes et des zones où la circulation du virus est faible et maîtrisée.
- **Une dimension populationnelle** (cf. supra) : certaines populations sont impactées plus que d'autres par l'épidémie, comme les jeunes, les personnes âgées et les populations précaires.
- **Une dimension géographique** : une réponse locale permet de limiter les mesures de restriction aux seules régions ayant une situation sanitaire critique ou étant plus vulnérable comme les départements et collectivités d'outre-mer et paraît dès lors mieux acceptable pour la population concernée. Cette approche est mise en œuvre en Espagne, en Italie et en Allemagne. Elle trouve sa limite en cas de flambée épidémique touchant plusieurs régions simultanément, en l'absence d'interdiction de déplacements de populations entre elles.

S'agissant des stratégies possibles, **une première stratégie** vise à laisser le virus circuler en ne protégeant que les seules personnes à risque, sans contrôle collectif de la diffusion du virus. Cette approche est illusoire du fait de l'impossibilité pratique de protéger de façon hermétique un groupe d'individus. De plus, le risque d'hospitalisation chez les sujets jeunes n'est pas nul et une épidémie non contrôlée s'accompagnerait d'une saturation rapide des services hospitaliers, même si les personnes fragiles devaient s'isoler. Enfin, les formes chroniques de la maladie (COVID long) sont maintenant avérées, avec une fréquence élevée comme indiqué ci-dessus.

Une deuxième stratégie diamétralement opposée, appelée Zéro COVID, vise à la suppression du virus, nationale ou territoriale. Elle nécessiterait en Europe un contrôle strict de type confinement sans exceptions, y compris frontalier, pendant une période longue de 8-10 semaines minimum, suivi d'un dispositif Tester-Tracer-Isoler plus performant. Elle ne semble ainsi ni réaliste sur un plan pratique, ni probablement acceptable par la population.

Une troisième stratégie dite de « Stop and Go » consiste à alterner des périodes de renforcement des mesures, quand les services hospitaliers arrivent à saturation, et des périodes de relâchement, une fois la situation revenue à des niveaux plus bas. Soutenable à court terme, elle est épuisante dans la durée et peut conduire à un grand nombre d'hospitalisations et de morts cumulés.

Une quatrième stratégie, dite précoce, vise à surveiller plusieurs indicateurs épidémiologiques pour anticiper les reprises épidémiques et appliquer des mesures de freinage précoces. Elle limite le nombre d'infections, préserve le système de soins, maintient la morbi-mortalité à des niveaux bas et limite l'intensité et la durée des mesures de restriction. Mais elle reste difficile à faire comprendre et à accepter par la population et les acteurs économiques car contre-intuitive face à une situation sanitaire en apparence acceptable.

Privilégier une stratégie précoce, régionale, ajustée et ciblée.

Dans le contexte de reprise épidémique due aux variants, et de forte morbi-mortalité associée à un haut plateau d'hospitalisations depuis le mois de novembre, le Conseil Scientifique propose une **réponse anticipée, régionale, ajustée et ciblée à l'épidémie**. Il s'agit en effet, sur la base de critères épidémiologiques tels que le taux d'incidence, le nombre de reproduction R, la proportion de variants UK ou porteurs de la mutation E484K, le taux d'occupation des lits de soins critiques, et le taux de couverture vaccinale, de proposer **en amont** des mesures régionales permettant de limiter le nombre d'infections et de diminuer la morbi-mortalité associée à l'épidémie. Dans les régions les plus touchées, il s'agira de freiner la progression épidémique avant d'atteindre la saturation des lits de soins critiques, sachant que l'efficacité de mesures sur l'occupation en réanimation ne se ressent qu'après un délai d'au moins 2 semaines.

La mise en place d'une gestion plus régionalisée de l'épidémie présente des opportunités mais n'est pas sans risque. Le confinement national de mars 2020 a permis d'éviter à de nombreuses régions de connaître une situation critique, en y cassant précocement la dynamique de transmission. Il existe un risque de laisser la situation épidémiologique se dégrader dans une région avant d'agir. Il est donc primordial que la gestion régionale de l'épidémie soit extrêmement réactive et dans l'anticipation.

Préparer un allègement des mesures de restriction.

Une telle stratégie peut permettre également d'envisager, dans les territoires à taux de transmission du virus très bas, un allègement progressif des mesures restrictives les plus strictes. Il s'agira d'inventer et de tester l'efficacité sanitaire de nouvelles mesures de contrôle et d'accompagnement, plus ajustées et mieux adaptées aux lieux et situations à risque. Dans cette situation, la stratégie Tester-Tracer-Isoler, plus efficace quand le virus circule peu, peut contribuer à contenir toute dégradation de la situation sanitaire. Une réouverture des lieux et activités à faible risque de transmission serait ainsi envisageable, certes avec extrême surveillance en attendant la vaccination des personnes à risque dans un premier temps, puis de la grande majorité de la population pour sortir enfin de cette crise sanitaire.

INTRODUCTION

Un an après le début de l'épidémie de COVID-19 en France, le Conseil scientifique dresse un état des lieux et fait le point sur les avancées scientifiques. Il examine plusieurs stratégies de gestion de la suite de l'épidémie et plaide pour une réponse anticipée, régionale, ajustée et ciblée.

La situation actuelle confirme l'inquiétude que le Conseil scientifique a eu l'occasion d'exprimer à plusieurs reprises. L'arrivée des variants complique une situation sanitaire et épidémiologique déjà tendue. Plus transmissible et plus grave, le variant UK (variant B.1.1.7 dit « britannique »), devenu majoritaire dans notre pays, et le variant SA (variant B.1.351 dit « sud-africain »), présent en Moselle et dans certains territoires d'outre-mer, changent la donne. Ils sont responsables de situations difficiles à contrôler, voire critiques, dans un certain nombre de territoires en particulier en Provence-Alpes-Côte d'Azur, Hauts-de-France et surtout en Ile-de-France.

Sur la durée, ce virus impacte durement notre système de soins, notre économie, notre vie sociale ainsi que notre santé mentale. La lassitude a gagné nos concitoyens et nos soignants. Une certaine indifférence face aux chiffres des décès s'installe. Et pourtant, les personnes âgées, celles souffrant de poly-pathologies et les populations précaires sont toujours les plus touchées par le virus. 36 000 décès sont survenus depuis le 1^{er} décembre 2020 et les services hospitaliers des régions les plus impactées sont sous tension avec un nombre important de déprogrammations, un risque de débordement et donc une plus grande fragilisation de l'ensemble de notre système de soins, y compris hors COVID.

L'espoir réside dans les vaccins, avec une campagne de vaccination qui s'accélère et devrait aboutir à 10 millions de français vaccinés mi-avril, et un objectif affiché de 30 millions en juillet 2021. Les vaccins disponibles (Pfizer, Moderna, Astra Zeneca et bientôt Johnson & Johnson) réduisent de façon très nette (>90%) la survenue de formes sévères et graves, comme on commence à l'observer dans les EHPAD. Cet espoir va se traduire dans les chiffres d'hospitalisation et de décès qui vont diminuer mais seulement après une phase difficile dans les semaines qui viennent dans plusieurs régions. Une utilisation large des tests diagnostiques en particulier à partir de prélèvements salivaires associée à un traitement précoce des personnes à risque par anticorps monoclonaux pourrait se rajouter aux mesures classiques d'isolement et traçage des contacts. Par ailleurs, le fait que les vaccins limitent la transmission du virus va permettre à moyen terme la reprise d'un certain nombre d'activités sociales et de secteurs économiques.

Dans cette période difficile des prochaines semaines, les stratégies que nous analysons et les pistes de gestion de la situation sanitaire que nous développons dans le présent avis sont proposées sur la base d'un état des lieux dans notre pays et des connaissances que nous détaillons dans la première partie. Cet avis, comme les précédents, est destiné à être rendu public, nous l'espérons à nouveau dans les meilleurs délais.

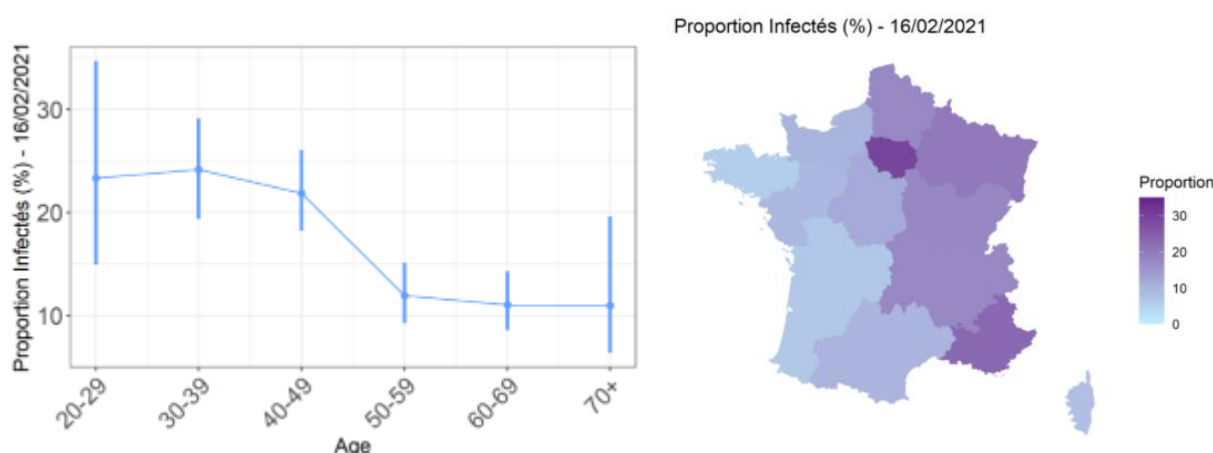
C'est un défi collectif qui nous est posé, c'est une réponse collective qui doit continuer, plus que jamais, à être apportée.

I. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Prévalence de l'infection par région

Les dernières estimations suggèrent qu'au 16 février 2021, **17% (15%-19%) des adultes de plus de 20 ans avaient été infectés par le SARS-CoV-2**, avec des proportions d'infectés deux fois supérieures chez les moins de 50 ans que chez les plus de 50 ans :



(source : <https://modelisation-covid19.pasteur.fr/realtime-analysis/infected-population>)

On note par ailleurs des **disparités régionales importantes**. Alors que la proportion d'adultes de plus de 20 ans ayant été infectés par le SARS-CoV-2 serait de 30% (26%-33%) en Ile-de-France, elle ne serait que de 6% (5%-7%) en Bretagne.

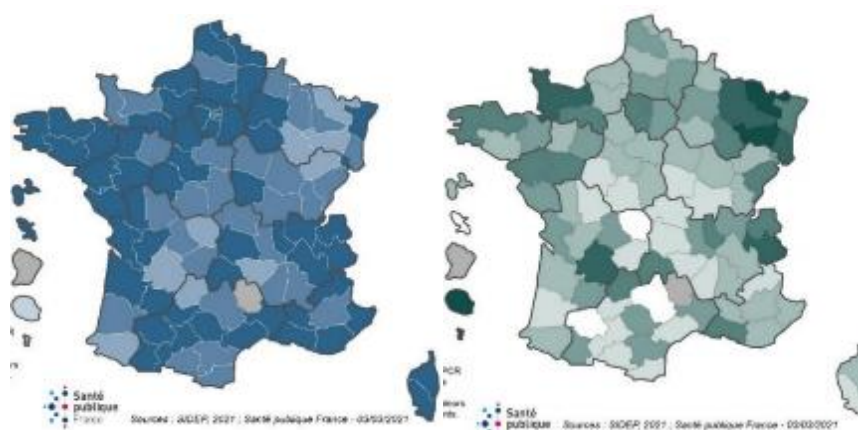
La situation épidémiologique particulière des départements et collectivités d'outre-mer est traitée en [Annexe 9](#).

2. Variants

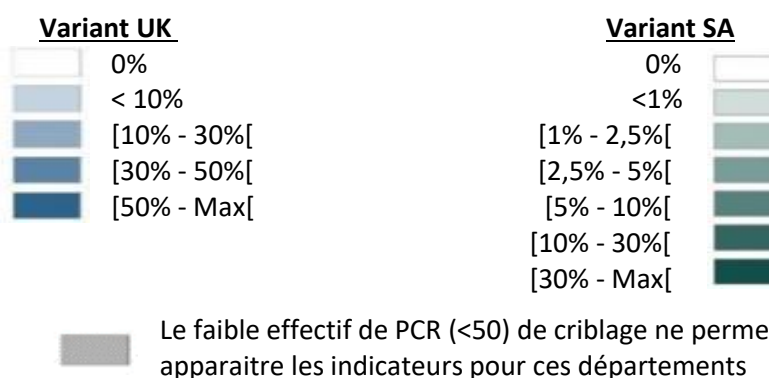
A plusieurs reprises depuis fin décembre 2020, le Conseil scientifique a insisté sur l'impact de l'émergence des variants sur la dynamique et la gestion de l'épidémie : **augmentation de 50 à 70% de la transmissibilité et augmentation de 35% à 65% de la létalité par rapport aux virus historiques pour le variant UK, efficacité des vaccins encore mal évaluée vis-à-vis du variant SA ainsi que pour d'autres variants moins fréquents mais portant des mutations d'échappement immunitaire (mutation E484K notamment), compétition de circulation entre les différents variants**. Tous ces sujets sont repris dans l'[Annexe 7](#).

Pour l'aide à la gestion de crise, on peut retenir les points suivants concernant les deux variants les plus fréquemment détectés :

- **Le variant UK** est dominant en France métropolitaine, et maintenant majoritaire dans la quasi-totalité des régions (figure ci-dessous). Les données de surveillance françaises nous permettent aujourd'hui d'estimer que ce variant est entre 52% et 69% plus transmissible que le virus historique sur le territoire français (Gaymard et al, Eurosurveillance). Par ailleurs, il a une gravité augmentée qui est maintenant confirmée. En termes de santé publique, le variant UK devient le problème majeur en métropole.
- **Le variant SA** est présent à un niveau élevé en Moselle, à Mayotte et à La Réunion (figure ci-dessous). Le variant UK semble pouvoir être un frein à l'expansion du variant SA car plus transmissible.



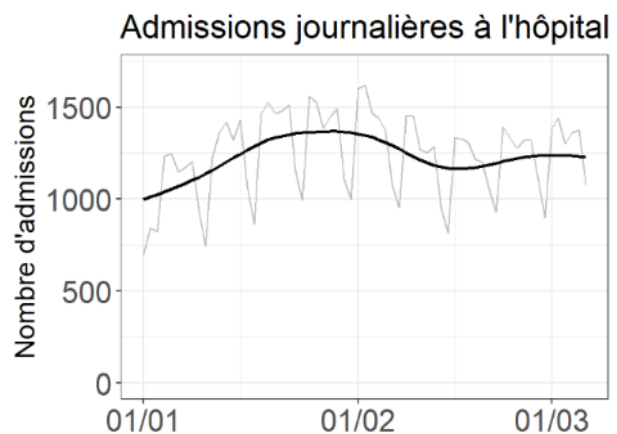
Figures : Proportion de suspicion des variants :



En termes de surveillance, le variant UK est en train de devenir inexorablement majoritaire, rendant le suivi de sa diffusion en métropole moins utile. En revanche, **il est indispensable de suivre les différents lignages viraux présentant des mutations entraînant un risque d'échappement immunitaire post-vaccinal et potentiellement post-infectieux**. Il s'agit essentiellement des virus ayant des mutations en position 484 (et potentiellement en 417) dans le domaine d'interaction au récepteur sur la protéine S, et des délétions dans la région N terminale de la protéine S (en 142-144 et en 244-245) similaires à celles retrouvées sur le variant SA.

3. Dynamiques récentes

Depuis début janvier 2021, la dynamique des hospitalisations a connu plusieurs phases que l'on retrouve dans le graphique ci-contre : 1) une phase de croissance sur la première moitié du mois de janvier ; 2) un plateau sur la deuxième moitié de janvier ; 3) une phase de décroissance sur la première moitié de février ; 4) une phase de reprise/plateau sur la deuxième moitié de février.



Le plateau observé durant la deuxième moitié de janvier coïncide avec l'instauration le 16 janvier 2021 du couvre-feu national à 18h, suggérant que cette mesure a permis de ralentir l'épidémie. La décroissance observée durant la première moitié de février suggère que les taux de transmission ont été réduits encore davantage sur cette période par rapport aux deux premières semaines du couvre-feu. **Cette décroissance pourrait être en partie due à l'effet combiné du couvre-feu, de changement de climat, des mesures additionnelles mises en place le 29 janvier 2021, des vacances scolaires et d'une bonne adhésion de la population aux mesures de contrôle dans un contexte de débat sur la possibilité d'un nouveau confinement.** Pour observer ce type de décroissance alors même que des variants plus transmissibles circulent, il est probable que le taux de transmission du virus historique soit descendu à des niveaux particulièrement bas, proches de ceux mesurés durant le confinement de novembre 2020 (Bosetti et al, HAL). **Malheureusement, dans plusieurs régions (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Hauts-de-France et Ile-de-France), on observe désormais une augmentation nette des hospitalisations en soins critiques.**

B. LES VACCINS : UN OUTIL MAJEUR POUR UNE SORTIE DE CRISE

1. Des connaissances évolutives

Les points suivants sont à prendre en compte :

- **10 millions de français devraient être vaccinés d'ici mi-avril**, en particulier les patients les plus âgés ou avec comorbidités (cette population est estimée à 17 millions de personnes).
- **L'efficacité des vaccins est confirmée** dans les cohortes observationnelles au même niveau que dans les essais randomisés.
- Tous les vaccins approuvés (ou en cours d'approbation) par l'agence européenne EMA ont une **efficacité proche de 100% contre les formes graves** (hospitalisation et décès) de la maladie.

- Le vaccin Astra Zeneca est efficace pour la prévention des formes sévères et graves. Le vaccin Johnson & Johnson (1 seule dose) devrait être disponible en France à partir de la mi-avril 2021. Il vient d'être validé au niveau européen.
- **Tous ces vaccins semblent conserver la même efficacité contre le variant UK.** En revanche, leur efficacité contre les infections causées par le variant SA pourrait être diminuée sur la base des expériences de séroneutralisation qui ont été menées avec des sérums de sujets vaccinés par des vaccins ARNm ou à vecteur viral adénovirus. Quelques vaccins ont été testés contre le variant SA lors des essais en Afrique du Sud, et ont vu leur efficacité contre les formes non sévères diminuée. Il faut noter cependant que le vaccin Johnson & Johnson a conservé une efficacité de 85% contre les formes sévères en Afrique du Sud. Ceci pourrait aussi être le cas pour d'autres vaccins sur la base de résultats préliminaires en modèle animal. La réponse immunitaire de « type T » semble rester efficace contre les différents variants.
- **Les données anglaises et israélienne montrent qu'une politique vaccinale large entraîne une diminution des hospitalisations chez les plus âgés vaccinés en priorité.**
- Enfin, des données récentes suggèrent fortement que les 3 vaccins disponibles ont également un impact fort (>50%) sur **la transmission du virus**. C'est un point essentiel pour le rôle des vaccins dans la gestion de la crise, en particulier pour la population la plus jeune.
- Des informations complémentaires sur les vaccins sont disponibles en [Annexe 8](#).

2. Scénario des prochains mois : l'impact des vaccins

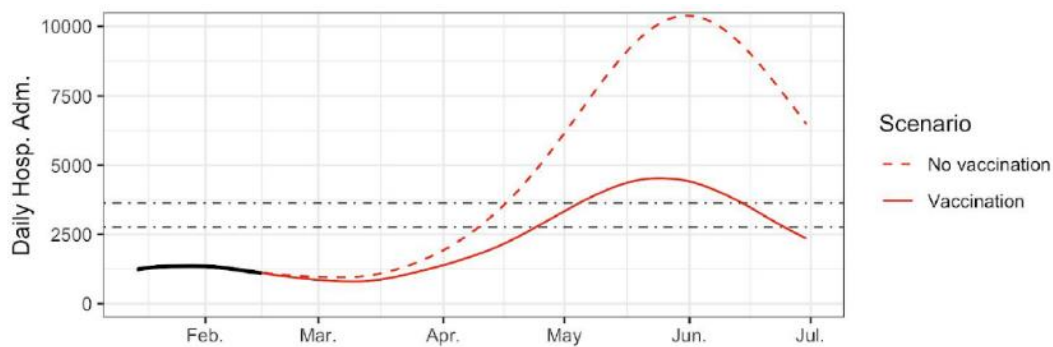
Des travaux de modélisation ont été réalisés par l'Unité Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur pour mieux comprendre comment les vaccins allaient modifier la dynamique de l'épidémie dans les mois qui viennent, dans un contexte où des variants nettement plus contagieux circulent en France (Bosetti et al, HAL).

- **Une baisse des hospitalisations chez les sujets les plus âgés par rapport à un scénario sans vaccin**

Ces modèles prennent en compte les livraisons prévues des différents vaccins en considérant une efficacité des vaccins de 90% sur la réduction des formes graves et une réduction de 30% de la transmission (ce qui est probablement sous-estimé ; voir plus bas). Au début de la campagne, la couverture vaccinale reste faible et donc, l'effet des vaccins sur les contaminations devrait être limité. En revanche, comme la France vaccine en priorité les publics les plus fragiles, on s'attend à ce que la vaccination ait rapidement un impact sur les hospitalisations. **Dans le scénario de base du modèle, on fait l'hypothèse que l'on distribue 200 000 doses de vaccins par jour avant le 1^{er} avril puis 300 000 après le 1^{er} avril. Dans ce scénario, on s'attend à ce que 70% des plus de 75 ans soient vaccinés au 1er avril 2021, conduisant à une baisse de 28% des hospitalisations le 1er avril 2021 par rapport à un scénario sans vaccin. En mai, cette baisse serait supérieure à 50% par rapport au scénario**

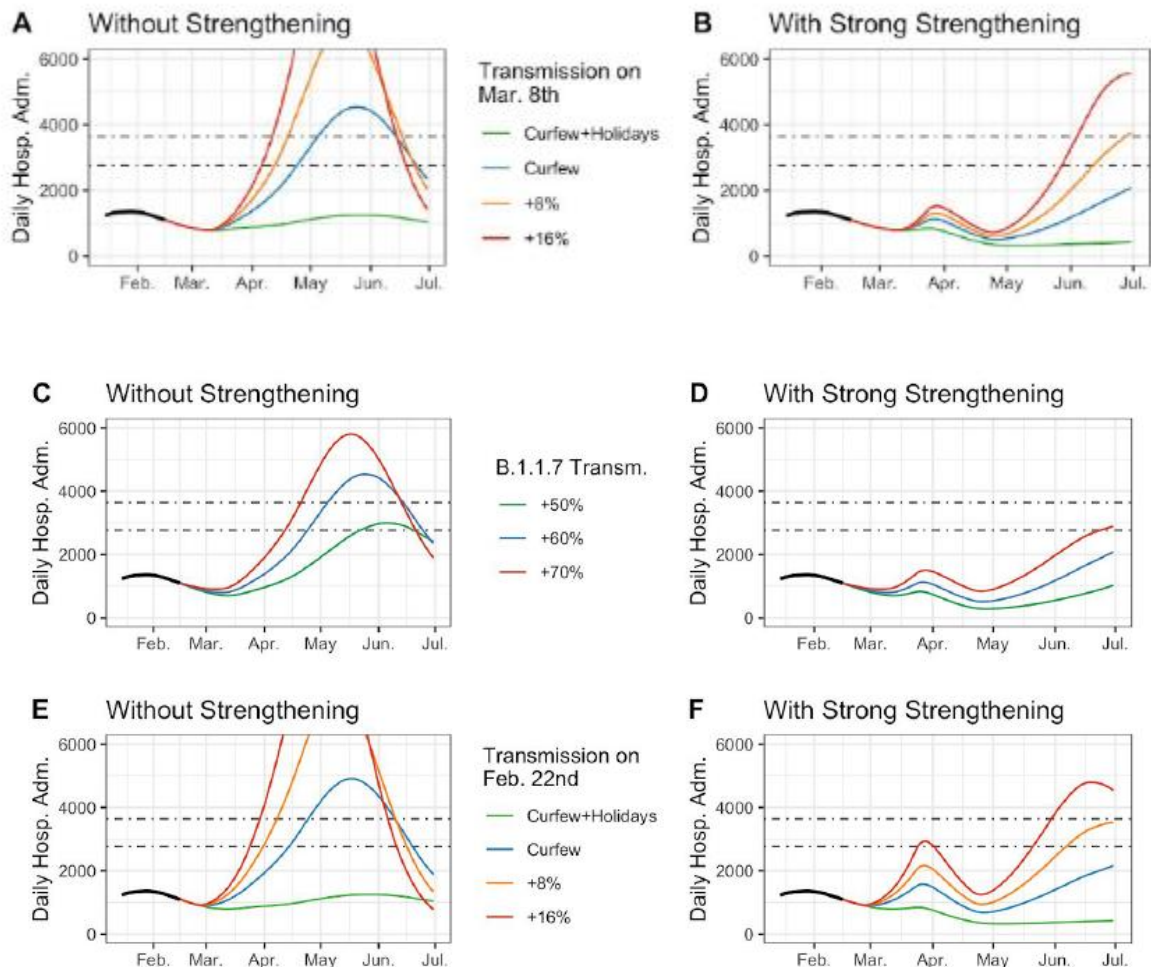
sans vaccin. Cette différence entre scénarios avec et sans vaccin est illustrée ci-dessous pour le scénario épidémiologique de référence (voir Bosetti et al). Les traits noirs pointillés représentent le nombre journalier d'hospitalisations au pic de la première (trait haut) et de la deuxième (trait bas) vague.

L'impact de la vaccination des plus de 75 ans sur la survenue des formes graves est déjà observé en EHPAD et USLD. Par contre, l'impact sera probablement moins marqué pour les hospitalisations en réanimation car dans la grande majorité des cas, ces patients, âgés de plus de 75 ans étaient peu admis en réanimation.



- **Une hausse des hospitalisations très probable *in fine***

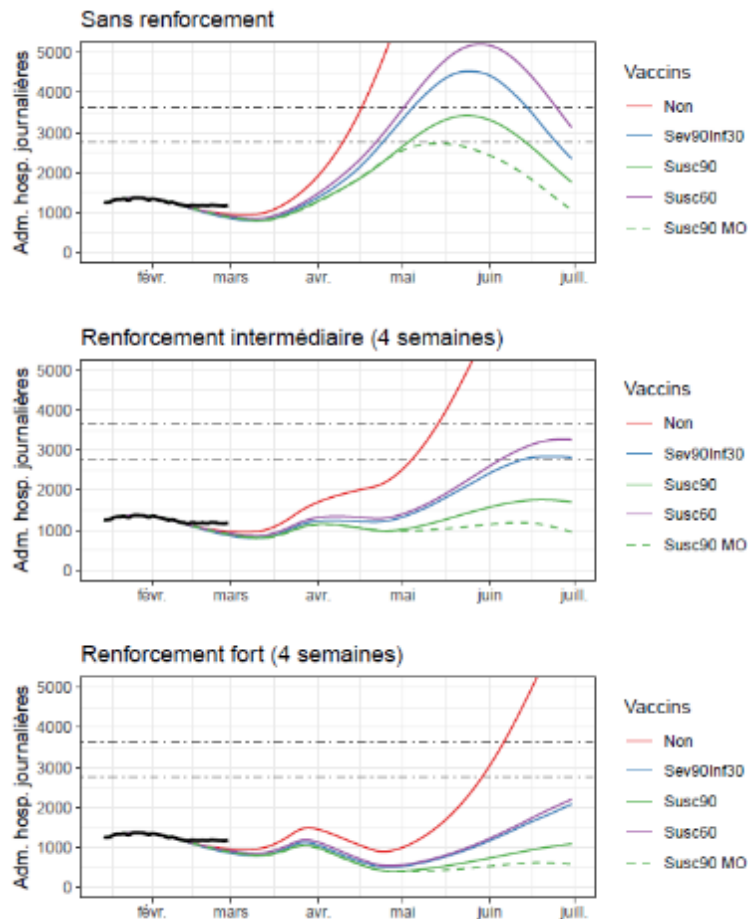
Ces modèles indiquent cependant que **l'effet positif des vaccins sera sans doute insuffisant pour éviter une augmentation importante des hospitalisations du fait de la transmissibilité accrue des nouveaux variants.** Avec ces modèles, de nombreux scénarios sont construits pour explorer comment la dynamique de l'épidémie dans les semaines qui viennent peut être impactée par les hypothèses faites par exemple sur l'évolution du taux de transmission du virus historique (panneaux A-B ci-dessous), sur l'avantage de transmission du variant UK (panneau C-D ci-dessous) ou de la date du rebond épidémique (panneaux E-F ci-dessous). Ces études de sensibilité montrent qu'il continue à y avoir beaucoup d'incertitudes par exemple sur le moment où l'on atteindra des niveaux d'hospitalisations similaires à ceux de novembre 2020 ou sur la taille du pic épidémique sans mesures de contrôle supplémentaires (colonne de gauche). En revanche, dans quasiment tous les scénarios, on observe une reprise importante des hospitalisations qui devrait conduire à un renforcement des mesures de contrôle. **Pour éviter une vague importante d'hospitalisations dans les semaines qui viennent, il faudrait réussir à maintenir les taux de transmission aux niveaux très bas mesurés durant la première moitié de février** et qui sont proches de ce qu'on avait observé durant les confinements passés (voir section I.A.3 Dynamiques récentes et projections à court terme ; Bosetti et al).



Ces modèles permettent également d'évaluer comment une **intensification de la vaccination pourrait réduire davantage la morbi-mortalité** et le stress sur le système de santé. Dans le scénario de base du modèle où 300 000 doses sont distribuées chaque jour à partir du 1er avril, sans réductions supplémentaires des taux de transmission et avec l'effet des variants, on peut s'attendre à observer un pic d'hospitalisations supérieur à celui de mars 2020. Si l'on réussissait à distribuer 525 000 doses par jour à partir d'avril et à immuniser 90% des plus de 75 ans, la taille du pic diminuerait pour devenir comparable à celui de novembre sans passer par de nouvelles restrictions. Si on ajoute des mesures de contrôle supplémentaires, on pourrait réduire encore davantage l'impact sur le système de santé et la morbi-mortalité.

Le scénario de référence de Bosetti et al. fait l'hypothèse que les vaccins réduisent de 90% le risque de développer des formes graves et de 30% le risque de transmission (trajectoire bleue, Sev90Inf30 dans la Figure ci-dessous). Si l'on fait l'hypothèse plus favorable que les vaccins réduisent le risque d'infection de 90% (trajectoire verte, Susc90), on note une réduction substantielle des hospitalisations par rapport au scénario de référence Sev90Inf30. Lorsqu'il n'y a pas de renforcement des mesures de contrôle (panneau du haut), le nombre d'hospitalisations au pic passerait de 4,500 à 3,500 hospitalisations par jour, un niveau qui reste malgré tout supérieur au niveau du pic de novembre 2020. Si l'on réussissait à distribuer

525,000 doses par jour à compter d'avril (au lieu de 300,000 dans le scénario de référence) avec un vaccin réduisant le risque d'infection de 90%, le pic passerait à 3,000 hospitalisations par jour (courbe verte pointillée, scénario Susc90 MO), un niveau similaire au pic de novembre 2020. On note aussi des réductions substantielles dans les scénarios où il y a un renforcement des mesures de contrôle intermédiaire / fort (effet similaire au confinement de novembre / mars 2020 ; panneaux du milieu et du bas).



C. LA CRISE SANITAIRE A DES RETENTISSEMENTS CLINIQUES MULTIPLES

1. COVID-long

La persistance des symptômes ou le développement de nouveaux symptômes après la phase aiguë du COVID-19 est un phénomène rapporté partout dans le monde. Dans une étude française (LIFEN), de 1 841 patients ambulatoires, 40% des patients se plaignaient encore de symptômes à 5 mois de leur infection avec un impact de ces symptômes sur la vie de tous les jours dans 69% des cas. Dans la cohorte française de patients hospitalisés, 60% des patients ont au moins un symptôme à 6 mois du début des symptômes, la fatigue, la dyspnée et les douleurs articulaires étant les plus fréquents. Le caractère poly-symptomatologique et

fluctuant de ces manifestations cliniques, dont on ne connaît pas encore les facteurs de risque de survenue, génère des interrogations et des inquiétudes pour les patients et les cliniciens.

Les associations de patients atteints de COVID long qui sont nées ou qui sont en train de naître doivent être reconnues et impliquées non seulement dans la caractérisation de ce syndrome COVID long mais aussi dans la prise en charge des patients.

Plus d'informations sur le COVID-long sont présentes en [Annexe 4](#).

2. Santé mentale

L'impact sur la santé mentale du COVID-19 est aujourd'hui documenté sur le plan épidémiologique. Un continuum peut être observé entre des manifestations cliniques légères (détresse émotionnelle) et l'émergence ou l'aggravation de pathologies psychiatriques avérées, relevant de soins psychiatriques.

D'après les données récentes de Santé Publique France (SPF), la santé mentale des Français s'est dégradée, avec des niveaux élevés depuis novembre 2020 de **symptômes anxieux** (22,7% contre 13,5% en 2017), **dépressifs** (22,7% contre 10% en 2017) et de **troubles du sommeil** (60% contre 49% en 2017) (Covi Prev SPF, 2021). Les données nationales ne rapportent **pas d'augmentation des passages à l'acte suicidaire en 2020** (SPF). **Il faut toutefois rester prudent quant à l'évolution de ces données en 2021.**

L'état psychologique et la santé mentale de certaines **populations particulièrement exposées** méritent une vigilance spécifique :

- **Personnes âgées.** L'impact de la pandémie est indéniable chez les plus de 65 ans, avec des symptômes anxieux, dépressifs et cognitifs aggravés par la baisse de l'activité physique et la diminution des liens sociaux (déficience cognitive légère et trouble démentiel).
- **Enfants, adolescents.** Les demandes de soins urgents, les passages aux urgences, les indications d'hospitalisation ont entraîné une saturation nette des services hospitaliers de pédopsychiatrie (déjà sous tension) depuis l'automne 2020. Les données préliminaires de SPF montrent (i) une hausse du nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations après passage pour symptômes dépressifs chez les moins de 15 ans, comparativement aux deux années précédentes, (ii) une augmentation du nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations après passage pour **symptômes dépressifs, symptômes anxieux et idées suicidaires** pour les 12-17 ans comparativement aux années précédentes. **Les étudiants** sont également très impactés : 60% de détresse psychologique, 38% des symptômes anxieux et 20% de symptômes dépressifs (*Observatoire de la vie étudiante/Institut Pasteur et SPF*). **Dans le champ du handicap**, on constate des conséquences importantes sur la santé globale, mentale et physique des personnes avec handicap, et un épuisement des aidants.
- **Patients avec pathologies psychiatriques préexistantes.** Ils seraient **plus à risque d'infection** par le COVID-19 (risque multiplié par 7) et de **formes graves** de cette dernière

(hospitalisation et décès), indépendamment des troubles somatiques associés (Wang et al., 2021 ; Nemani et al., 2021).

- **Patients infectés par le COVID.** L'infection par le COVID-19 favoriserait **l'émergence ou l'aggravation de troubles psychiatriques** (troubles anxieux et dépressifs, syndromes de stress post traumatiques, troubles cognitifs) (Taquet et al., 2021). Les patients présenteraient une incidence significativement augmentée de diagnostics psychiatriques dans les 90 jours après une infection par le COVID-19, comparativement à des sujets confrontés à d'autres pathologies médicales aiguës (**18% de diagnostics psychiatriques**, dont 5,8% pour un 1^{er} diagnostic psychiatrique).
- **Soignants et aidants.** La crise sanitaire impacte fortement les soignants et aidants du fait de la confrontation aux décès répétés, aux enjeux éthiques et émotionnels rencontrés, à l'épuisement professionnel et à la difficulté à demander de l'aide psychologique. Sont observés principalement des **symptômes anxieux et dépressifs et des syndromes de stress post-traumatiques**.

Deux facteurs précipitants sont constamment retrouvés : la **précarité économique** et **l'isolement social**, lui-même aggravé par les mesures de restriction pour lutter contre la pandémie. In fine, l'épidémie met particulièrement **sous tension la psychiatrie en France**, déjà confrontée à des difficultés majeures, **et tout particulièrement la pédopsychiatrie**.

3. **La situation des soignants**

Depuis un an et le début de la crise sanitaire, les soignants sont mobilisés pour faire face à l'afflux de malades atteints par une forme sévère du COVID (355 426 patients ont été hospitalisés depuis le 1^{er} mars 2020). Ils ont eu à prendre en charge des patients avec une gravité plus importante par rapport aux patients hospitalisés dans leurs services habituellement. Alors que lors de la 1^{ère} vague les soignants des régions les plus touchées avaient pu bénéficier de renforts de régions moins touchées, depuis novembre 2020, cette possibilité n'est plus adaptée compte tenu d'une activité très soutenue dans les établissements de santé et en soins primaires. A cela s'ajoute un taux d'absentéisme record en raison d'une part de **l'épuisement progressif des soignants** et d'autre part d'un **taux de contamination par le COVID-19 très important** (parmi ces contaminations, certaines sont des transmissions communautaires, d'autres des transmissions de soignant à soignant ou de patient à soignant). Enfin, il ne faut pas oublier que les soignants sont soumis aux mêmes restrictions que la population générale dont on sait quelles sont associées à des troubles psychologiques.

L'ensemble de ces changements a des conséquences sur la santé mentale des professionnels de santé. Dans l'enquête réalisée début octobre 2020 par l'Ordre National des Infirmiers, 57% des répondants (59 368/350 000 infirmiers) déclaraient être en situation d'épuisement professionnel, ce qui représente un doublement par rapport à une période avant la crise

sanitaire, et 43% ne savaient pas s'ils seraient infirmiers dans 5 ans. Même constat en Espagne, où selon une étude de l'université de Madrid, plus de la moitié des 1 200 soignants interrogés présentent des « symptômes dépressifs » et 53% des signes « compatibles avec un stress post-traumatique ». Partout dans le monde, des publications font état de l'impact délétère de la crise sanitaire sur la santé mentale des soignants.

Depuis janvier 2021, les professionnels de santé doivent à nouveau se mobiliser rapidement pour assurer deux nouvelles missions dans le cadre du COVID : (i) la vaccination de masse et (ii) la mise en place des traitements précoces. L'organisation de ces nouvelles activités d'ampleur doit au maximum reposer sur du personnel non en charge des soins hospitaliers ou de soins primaires des patients atteints ou non du COVID.

Le taux de vaccination des soignants est actuellement trop faible en particulier pour les soignants paramédicaux (autour de 30%), cela peut s'expliquer par (i) une réticence connue à la vaccination comme cela est observée annuellement lors des campagnes de vaccination antigrippale. La population des soignants est une population jeune non à risque de forme grave et la vaccination « altruiste » n'est pas habituellement de nature à elle seule à permettre d'obtenir des taux de vaccination suffisants, (ii) les personnels soignants souhaiteraient bénéficier de vaccin à ARNm considérant d'une part qu'ils ont plus efficaces bien que cette assertion soit fausse et d'autre part qu'ils ont moins d'effets secondaires.

4. Hors COVID

Enfin, rappelons que dans les régions les plus impactées par le COVID, on observe à nouveau un niveau élevé de déprogrammations pour des pathologies parfois lourdes (oncologie, chirurgie...). Le retentissement à moyen terme de ces déprogrammations est encore difficile à évaluer mais ne sera pas négligeable.

II. MESURES DE GESTION DE L'ÉPIDÉMIE

A. LES OPTIONS STRATEGIQUES

Le déploiement de la vaccination chez les plus fragiles devrait avoir un impact positif sur les hospitalisations à partir de fin mars à début avril 2021, mais sans pour autant empêcher une tension très forte sur le système de soins dans certaines régions en l'absence de mesures plus fortes de contrôle de l'épidémie. Les mesures dont on dispose incluent, outre la vaccination, les gestes barrières, la distanciation sociale, la surveillance, et le Tester-Tracer-Isoler couplé aux traitements précoces chez les personnes fragiles.

La question la plus difficile à résoudre est celle du niveau de circulation du virus que l'on peut tolérer, sachant que des mesures trop strictes ont un coût économique et social considérable dans l'immédiat, tandis que des mesures trop laxistes ont un coût sanitaire et humain très élevé. L'acceptabilité sociétale après un an de crise sanitaire est également un élément majeur à prendre en compte.

Plusieurs stratégies ont été envisagées dans la gestion de l'épidémie :

- **Une première stratégie** vise à laisser le virus circuler sans contrôle collectif de la diffusion du virus. Cette stratégie a pour but d'atteindre par infection naturelle un niveau d'immunité collective suffisant pour que le virus s'arrête de circuler de façon épidémique. Ce niveau d'immunité collective a été estimé à au moins 67% de la population pour un virus dont le nombre de reproduction serait de 3. Avec le variant UK 50% plus transmissible que le virus historique, le niveau d'immunité collective requis pourrait être proche de 80%. Cette approche a été jugée illusoire par un collectif de scientifiques (Alwan NA, Lancet, 2020). De plus, le risque d'hospitalisation chez des sujets jeunes n'est pas négligeable (0,5% chez les 20-29 ans, 1% chez les 30-39 ans) ([Annexe 2](#)), et une épidémie non contrôlée s'accompagnerait d'une saturation rapide des services hospitaliers, même si les personnes fragiles devaient s'isoler. Enfin, les formes chroniques de la maladie (COVID long) sont maintenant avérées, avec une fréquence élevée comme indiqué plus haut ([Annexe 4](#)).
- **Une deuxième stratégie** diamétralement opposée appelée Zéro COVID et « zones vertes » (Horton R, Lancet, 2021) vise à la suppression du virus, nationale ou territoriale. Une telle stratégie nécessiterait un contrôle strict de type confinement sans exceptions, y compris frontalier, pendant une période longue, sans doute de 8-10 semaines minimum compte tenu du niveau très élevé actuel de circulation du virus. Une fois l'objectif de Zéro COVID atteint, il faudrait être prêt à appliquer à nouveau un dispositif de type confinement strict de plusieurs semaines, certes localisé, dès que surviennent de nouveaux cas, comme le font par exemple l'Australie, la Nouvelle Zélande ou le Vietnam et de considérablement

améliorer les performances du Tester-Tracer-Isoler. A la différence de zones insulaires, la réintroduction du virus serait probable s'agissant de zones continentales, à moins d'une stratégie européenne de Zéro COVID, qui n'est pas envisagée à l'heure actuelle. Malgré son intérêt théorique, cette stratégie ne semble réaliste ni du point de vue des décisions à prendre, ni du point de vue de son acceptation par la population pour une durée nécessairement longue. Même si une mise en balance a priori des résultats obtenus et des coûts consentis peut s'avérer favorable, les effets collatéraux considérables, notamment psychologiques, sociaux et économiques pourraient vite apparaître peu soutenables pendant la période nécessaire à l'amélioration attendue. Par ailleurs, la période où le Zéro COVID pourrait être atteint coïncidera sans doute à une nouvelle phase de la gestion de cette épidémie où une proportion importante de la population aura été vaccinée.

- **Une troisième stratégie** dite du « Stop and Go » consiste à alterner des périodes de renforcement rapide des mesures quand les services hospitaliers arrivent à saturation avec des périodes de relâchement une fois la circulation du virus et la pression sur le système hospitalier revenues à des niveaux plus bas. Cette stratégie a pour avantage de permettre une meilleure acceptation des mesures contraignantes par la population quand la situation sanitaire se détériore, mais s'avère à la longue épuisante moralement pour la population et le personnel sanitaire ([Annexe 5](#)), et difficilement soutenable pour l'économie qui a besoin de stabilité pour l'investissement. Par ailleurs, dans une situation de plateau prolongé où les services de réanimation n'ont pas encore atteint leur niveau de saturation et où l'on ne renforce donc pas les mesures de contrôle, elle peut conduire à un grand nombre d'hospitalisations et de morts étalés sur plusieurs mois.
- **Une quatrième stratégie** vise à s'appuyer sur un système de surveillance épidémiologique multi-indicateurs pour anticiper les périodes de reprise épidémique et appliquer des mesures de freinage précoce et anticipatif afin de préserver le système de soins, garder la morbi-mortalité à des niveaux bas et limiter l'intensité et la durée des mesures contraignantes. La difficulté repose dans l'acceptabilité de mesures strictes par la population et les acteurs économiques alors que la situation sanitaire ne s'est pas encore fortement dégradée. On peut noter cependant que les pays proches de la France qui ont appliqué ce type d'approche (ex : Allemagne et Danemark en Europe) sont ceux qui ont le bilan économique et sanitaire le plus satisfaisant.

Dans ses avis du 22 décembre 2020 et du 12 janvier 2021, et devant la menace posée par l'arrivée du variant UK sur le territoire français, le Conseil scientifique avait opté pour la dernière stratégie et souligné l'intérêt d'un « renforcement préventif » des mesures pour faire baisser la circulation du virus tout en limitant la durée des mesures de contrôle strict. L'objectif était de désengorger les hôpitaux restés à un taux élevé d'occupation depuis décembre, soulager les personnels soignants, et diminuer la morbi-mortalité associée à la circulation élevée du virus. Par ailleurs, une baisse du nombre de nouveaux cas quotidiens permettrait

au dispositif de tester-tracer-isoler d'être plus efficace. Ces options avaient évidemment des inconvénients s'agissant de considérations autres que sanitaires, notamment psychologiques, sociales et économiques.

B. UNE REPONSE ANTICIPEE, REGIONALE, ADAPTEE, ET CIBLEE

Dans le contexte actuel, le Conseil scientifique considère que la menace que font peser les variants sur la dynamique épidémique reste très présente. A **Nice** et à **Dunkerque**, les services hospitaliers se sont trouvés débordés alors que le variant UK devenait majoritaire. En **Moselle**, la diffusion d'un variant SA met en péril l'efficacité des programmes vaccinaux. Trois régions ont un retentissement important sur leur système de soins (Provence-Alpes-Côtes d'Azur, Hauts-de-France, Ile-de-France). Le Conseil scientifique considère que la réponse à cette menace doit prendre en compte plusieurs considérations particulières :

- **Temporelle** : un arbitrage est nécessaire entre une réponse précoce qui aurait l'avantage d'être plus efficace et conforme à l'esprit d'une action préventive, et une réponse retardée, qui permet de ne pas aggraver l'impact économique à court terme, au risque d'avoir un impact sanitaire dégradé à moyen terme.
- **Spatiale** : du fait de la distribution hétérogène des variants sur le territoire français, on peut s'attendre à ce que les régions se retrouvent sous tension à des moments différents. Une réponse locale pourrait dès lors être mieux adaptée et mieux acceptée par la population.
- **Qualitative** : les mesures de restriction de déplacement, du type attestation ou couvre-feu, ont l'avantage de réduire la mobilité, fortement corrélée au nombre de reproduction, mais impactent des formes de déplacement qui ne posent pas de risques particuliers d'infection. A l'inverse, des mesures plus ciblées de distanciation sociale pourraient permettre d'être plus sélectif sur les interdictions et de préserver des espaces de liberté mais pourraient s'avérer insuffisantes en cas de poussée épidémique forte.
- **Populationnelle** : l'épidémie impacte des populations de manière différenciée. Le Conseil scientifique souhaite mettre l'accent sur trois groupes populationnels particulièrement affectés par l'épidémie (les jeunes, les personnes âgées, et les populations précaires) et mettre en avant l'importance des mesures visant à préserver la santé mentale de ces personnes.

Le Conseil scientifique a également conscience des conséquences économiques et sociétales qui sont en jeu.

1. Quelle temporalité pour la réponse ? Interventions précoces ou approche attentiste

Dans la construction d'une stratégie de gestion de l'épidémie, il est important de décider à quel moment les mesures de contrôle doivent être renforcées. On distingue deux approches distinctes. **La première, qualifiée d'attentiste, et mentionnée plus haut dans le scénario « Stop and Go », consiste à attendre que les hôpitaux soient au bord de la saturation pour renforcer les mesures. A l'inverse, on peut décider d'intervenir de façon précoce, dès lors qu'il y a des signaux clairs d'un rebond de l'épidémie et avant même que les hôpitaux ne soient proches de la saturation.**

Il est important de **clarifier les paramètres susceptibles d'influencer le choix entre ces deux approches**. Dans un contexte de grande incertitude, ce choix doit s'appuyer sur une évaluation de la dynamique probable de l'épidémie en l'absence de mesures de contrôle additionnelles, et un arbitrage entre impacts sanitaires et économiques attendus à court et moyen termes.

Dans un scénario de croissance exponentielle de l'épidémie où l'on s'attend à ce que la croissance se poursuive si rien ne change, une intervention précoce présente de nombreux avantages. Dans ce scénario, des mesures de contrôle supplémentaires devront de toute façon être prises dès lors qu'on souhaite éviter la saturation des hôpitaux. Par rapport à l'approche attentiste, des mesures précoces permettent de minimiser le pic épidémique et le nombre cumulé d'hospitalisations et de décès. Les mesures pourront également être levées plus rapidement conduisant à un impact économique moindre. Un confinement comme celui du mois de novembre peut conduire à une diminution mensuelle de la consommation importante, de l'ordre de 15%, et à une diminution de la production intérieure brute (PIB) comprise entre 8 à 10% (la diminution observée en avril 2020, lors du premier confinement, était de 30%). Les mesures de restriction actuelle, incluant un couvre-feu, ont aussi des effets économiques notables, notamment sur la consommation. Le passage de l'heure de couvre-feu de 20h à 18h se traduit par une diminution de la consommation de l'ordre de 4% (INSEE, Point de conjoncture, février 2021)

Finalement, en agissant tôt, on se laisse le temps d'expérimenter de nouvelles approches et déterminer quelle intensité de mesures est suffisante pour réduire la circulation du virus tout en minimisant l'impact économique. En attendant le dernier moment, les marges de manœuvre sont plus limitées et l'on risque d'être contraint de devoir imposer d'emblée des mesures de forte intensité.

La situation actuelle est cependant plus complexe. Elle est caractérisée par un plateau haut et prolongé avec des nombres journaliers élevés de cas, d'hospitalisations et de décès pendant plusieurs mois. Cette situation représente un stress important pour les services hospitaliers qui contribue à l'épuisement des personnels hospitaliers, mais qui ne conduit cependant pas à la saturation des hôpitaux. L'arbitrage entre attentisme et interventions précoces doit prendre en compte les éléments suivants :

- **La durée prévue du plateau** : A supposer qu'il n'y ait pas de remontée de l'épidémie, pendant combien de temps pense-t-on que le plateau va durer ? Même si un plateau de ce type ne conduit pas à une saturation des services hospitaliers, l'impact sur la morbi-mortalité ne peut être ignoré dès lors que le plateau se maintient dans la durée. Par exemple, un plateau avec 360 morts par jour aboutit après 4 mois à 43,000 morts, un nombre supérieur au nombre de morts de la première vague. Entre le 1^{er} Décembre 2020 et le 9 mars 2021, on a dénombré 36,000 morts. Si le nombre journalier de morts devait rester inchangé (364 morts en moyenne par jour) dans les mois qui viennent, cela conduirait à 55,000 morts entre le 1^{er} Décembre 2020 et le 1^{er} Mai 2021 et à 66,000 morts entre le 1^{er} Décembre et le 1^{er} Juin 2021. Plus le plateau se prolonge, plus l'approche attentiste sera jugée défavorablement par rapport à une intervention mise en œuvre précocement qui aurait pu faire passer l'épidémie d'un plateau « haut et prolongé » à un plateau « bas et prolongé ». Se rajoute également la problématique des déprogrammations en semi-urgence d'interventions chirurgicales pour lesquelles une réanimation post-opératoire peut s'avérer nécessaire (chirurgie orthopédique, anticancéreuse, cardiaque, neurologique...). Ces déprogrammations affectent lourdement la qualité de vie et le pronostic vital des patients concernés si le plateau se maintient à un niveau élevé dans la durée.
- **Le risque de reprise de l'épidémie à court ou moyen terme** : Quelle est la probabilité que les hospitalisations repartent à la hausse ? Avec des niveaux d'hospitalisation élevés, une légère hausse des hospitalisations peut rapidement conduire à la saturation des hôpitaux. Cette dernière est particulièrement difficile à gérer pour les lits de soins critiques pour lesquels il n'existe que très peu de flexibilité, avec en répercussion immédiate des déprogrammations d'interventions très préjudiciables pour la prise en charge des patients non-COVID-19. Plus le risque de reprise est important, plus il peut être intéressant de mettre en œuvre des mesures précoces pour garder une marge de manœuvre suffisante en cas de rebond de l'épidémie.
- **La probabilité que l'épidémie reparte à la baisse rapidement et sans mesure supplémentaire** : Plus cette probabilité est élevée, plus le pari associé à l'approche attentiste peut être payant. Le politique doit peser les bénéfices de l'interventionnisme précoce en termes de réduction de la morbi-mortalité associée au COVID-19, la protection de l'hôpital et la capacité à soigner les patients non-COVID-19 au regard des coûts importants associés aux mesures de contrôle les plus stricts sur la santé mentale des Français ([Annexe 5](#)) et pour la vie économique.
- **La situation épidémiologique en sortie d'intervention** : En retardant le renforcement des mesures au dernier moment, la période de sortie de ces interventions se fait plus tardivement, dans un contexte épidémiologique où la reprise épidémique pourrait être moins forte, si la couverture vaccinale est plus élevée et les conditions climatiques moins favorables à la circulation du virus.

Sur ces différents points, les modélisations présentées dans la section I.B.2 « Scénario des prochains mois : l'impact des vaccins » suggèrent qu'étant donné la circulation importante de variants plus transmissibles, le scénario le plus probable est qu'en l'absence de mesures supplémentaires de réduction de la transmission, on assiste dans les semaines qui viennent à une augmentation potentiellement importante des hospitalisations comme cela a déjà été observé à Nice ou à Dunkerque. Les vaccins devraient réduire de façon importante le nombre des hospitalisations par rapport à un scénario sans vaccin, mais cet effet risque de ne pas être suffisant pour empêcher une nouvelle vague épidémique due aux variants.

Rappelons ici que l'acceptabilité sociale de mesures de restriction est un élément fondamental dans une société lasse et interrogative après un an de crise sanitaire. Dans les sections ci-dessous, nous discutons comment les mesures de contrôles peuvent être déclinées à différentes échelles.

2. Approche nationale ou localisée

a. Approche en métropole : mars 2020 versus mars 2021

En mars 2020, alors que la première vague épidémique submergeait les services de réanimation du Grand-Est, des Hauts de France, et de l'Île de France, une décision de confinement national a été prise. Cette décision a pu paraître disproportionnée pour certaines régions de l'Ouest et du Sud de la France encore peu touchées par la circulation du virus. Une analyse rétrospective montre cependant que toutes les régions de France connaissaient alors une croissance exponentielle des admissions pour COVID-19 à l'hôpital, ce qui fait qu'**en mars 2020, en l'absence de confinement national, l'ensemble du territoire aurait rapidement basculé dans une situation critique**, et que le confinement a bien permis d'inverser la tendance des admissions à l'hôpital 11 +/- 3 jours après sa mise en place dans 12 des 13 régions de France (Cauchemez, Lancet, 2020). Cette durée de 11 jours correspond à la durée moyenne entre l'infection et l'hospitalisation pour des personnes faisant une forme sévère de la maladie (Bi et al. Lancet Infect Dis, 2020).

La deuxième vague a fait l'objet de mesures plus différenciées, dont une fermeture des bars, restaurants, et interdiction de vente d'alcool dans neuf zones métropolitaines les 23-25 septembre, puis un couvre-feu de 21h00 à 6h00 du matin dans ces mêmes zones métropolitaines le 17 octobre 2020, puis une extension du couvre-feu à neuf nouvelles zones métropolitaines le 24 octobre, avant un confinement partiel national le 30 octobre. L'analyse des données d'incidence et d'admission hospitalières par zone suggère que ces couvre-feux anticipés ont eu un effet sur le contrôle de l'épidémie, avant même l'effet du confinement partiel, même si les vacances scolaires de la deuxième quinzaine d'octobre ont pu également contribuer au freinage de l'épidémie (Spaccaferri G, Eurosurveillance, 2020).

La distribution hétérogène des variants UK et SA sur le territoire, à l'origine de poussées épidémiques localisées comme à Nice et à Dunkerque, est un argument supplémentaire en faveur d'une gestion localisée de l'épidémie dans les zones à forte incidence, proportion de variants élevée, et taux d'occupation élevé des services hospitaliers.

b. Expériences européennes : Espagne, Italie, Allemagne

Dans les pays frontaliers de la France, de nombreuses mesures restrictives de lutte contre l'épidémie de COVID-19 sont adaptées aux données épidémiologiques régionales et locales. C'est le cas en Espagne, en Italie ou encore en Allemagne (voir description détaillée en [Annexe 10](#)).

En **Espagne**, les communautés autonomes (CC.AA.) peuvent mettre en place et moduler une partie importante des mesures de lutte contre l'épidémie, comme l'instauration ou la levée de **confinements périmétraux**¹, les **horaires des couvre-feux**, la **limitation des rassemblements sociaux** (tant dans l'espace public que privé) ainsi que la fermeture totale ou partielle des **bars, restaurants et commerces non essentiels** (en définissant les horaires et jours d'ouverture, en spécifiant les jauges de capacité maximale ou encore en différenciant les règles entre l'intérieur des établissements et les terrasses). Ainsi, les communautés autonomes adaptent régulièrement les restrictions en vigueur à la situation épidémiologique locale, pour les durcir en cas de dégradation des indicateurs ou les assouplir en cas d'amélioration.

En **Italie**, les **régions** sont classées selon **quatre niveaux de codes couleurs**, de blanc à rouge, en fonction de leur situation épidémiologique (i.e., données d'incidence, taux de transmission R et indicateurs relatifs à la situation dans les hôpitaux et unités de soins intensifs). Du blanc au rouge, chaque couleur correspond à un niveau de risque supérieur et à des mesures de lutte contre l'épidémie plus restrictives. Le placement d'une région dans l'une de ces quatre catégories de couleur est décidé par le ministre de la Santé et la « carte des couleurs » du pays est actualisée de façon hebdomadaire afin d'adapter les restrictions aux différentes situations régionales.

De plus, chaque région peut renforcer les mesures restrictives à l'intérieur de son territoire, afin de s'adapter encore davantage aux données épidémiologiques locales. Des mesures locales peuvent ainsi modifier la couleur de **provinces** et de **communes** par rapport à la couleur d'une région. C'est actuellement le cas, par exemple, des provinces de Bologne et de Modène (classées en rouge), qui se trouvent dans la région d'Émilie-Romagne (en orange).

¹ Les **confinements périmétraux** (ou fermetures périmétrales) mis en œuvre en Espagne interdisent l'entrée et la sortie d'une zone géographique définie. Ils peuvent être mis en place à l'échelle des communautés autonomes, des provinces, des comarques (en Catalogne) et/ou des municipalités. L'objectif est d'isoler une zone à forte incidence en évitant les déplacements vers d'autres localités, sauf motifs impérieux.

En **Allemagne**, la ligne directrice des mesures de lutte contre l'épidémie est décidée conjointement par le gouvernement fédéral et les Länder. Comme dans les autres pays, les différentes localités allemandes ne sont cependant pas touchées de façon uniforme par l'épidémie de COVID-19, ce qui a notamment conduit les autorités à décider de **l'interdiction des déplacements de plus de 15 km** autour de la ville de résidence dans les districts où le taux d'incidence dépasse **200 nouvelles contaminations cumulées sur 7 jours pour 100 000 habitants**. De même, un seuil de 50 pour 100 000 a été annoncé le 3 mars, en deçà duquel des assouplissements seront concédés à partir de fin mars pour les réouvertures dans la restauration en plein air et les secteurs culturels et sportifs.

Les variations de la situation épidémiologique entre régions peuvent également conduire les Länder à adapter les mesures nationales à leur situation locale. Les réglementations peuvent ainsi varier entre les régions dans les domaines de compétences des Länder, comme l'éducation. Le 22 février, une partie de l'Allemagne a rouvert ses écoles, portant à dix (sur 16) le nombre de Länder dans lesquels les écoles accueillent à nouveau des élèves en présentiel.

c. Des mesures régionalisées en fonction du contexte épidémique

Cette stratégie de régionalisation des mesures de contrôle en fonction d'indicateurs épidémiologiques a comme intérêt d'appliquer les mesures de restriction là où la circulation du virus est la plus forte en permettant aux autres régions, moins impactées, de ne pas subir ces mesures de restriction. Un an après le commencement de cette pandémie, la proportionnalité des mesures aux indicateurs épidémiologiques semble être un élément important de leur acceptabilité.

Le Conseil scientifique prend acte du fait que le gouvernement a déjà adopté cette approche de réponse régionale dans le contexte de flambées épidémiques comme à Nice et à Dunkerque (variant UK), ou en Moselle (variant SA). **Le Conseil scientifique rappelle cependant que cette réponse régionale devrait se faire de préférence en anticipation**, pour éviter une saturation des services hospitaliers et la morbi-mortalité qui l'accompagne. La situation actuelle en région Ile-de-France est un modèle opérationnel d'intérêt. L'adoption d'un système de gradation de sévérité de l'épidémie basé sur des indicateurs épidémiologiques, et des mesures de contrôle correspondant à chacune de ces situations épidémiologiques est difficile mais nécessaire.

Parmi les **indicateurs épidémiologiques**, le taux d'incidence de l'infection à SARS-CoV-2, le nombre de reproduction, la proportion de variants, la saturation des services hospitaliers et notamment des lits de soins critiques, et bientôt la couverture vaccinale par tranche d'âge, sont autant de critères permettant de qualifier la dynamique et la sévérité de l'épidémie. En période de contrôle de l'épidémie, le choix des mesures à appliquer pourra s'inspirer d'exemples étrangers et des connaissances tirées d'études épidémiologiques sur les

circonstances et les lieux de contamination (voir plus bas). Ces mesures associeront, selon l'intensité de la circulation du virus, le rappel des gestes barrières, la restriction des déplacements, l'interdiction des rassemblements dans l'espace public, la fermeture de certains lieux publics, la fermeture partielle ou complète des écoles et des universités, le recours au télétravail, et le renforcement de la surveillance, du tester-tracer-isoler, et de la vaccination.

Le Conseil scientifique tient à rappeler ici que cette stratégie territoriale est cependant difficilement tenable en cas de flambée épidémique dans plusieurs régions françaises car, en l'absence de mesures permettant d'isoler les régions les unes des autres, la vitesse de circulation du virus s'homogénéisera rapidement, notamment en raison des variants plus contagieux. Le risque principal avec une approche régionalisée est qu'on laisse la situation se dégrader dans chaque région avant d'agir. **Il est donc primordial que la gestion régionale soit extrêmement réactive et en anticipation.** Un écueil pourrait être le déplacement des populations d'une région très touchée à une région moins touchée subissant moins de restrictions.

d. Le cas particulier des départements et collectivités d'outre-mer

Les situations épidémiques sont fortement contrastées entre les départements et collectivités d'outre-mer et évoluent différemment de celle observée en métropole. Au 6 mars, la situation reste préoccupante à Mayotte malgré une amélioration récente (incidence à 336 après avoir dépassé 800 en février, taux d'occupation des lits en réanimation proche de 100%), en dégradation à La Réunion (incidence à 125), en Guadeloupe (121) à Saint-Martin (71), à Saint Barthelemy (602), et en Nouvelle Calédonie et Wallis et Futuna (cas locaux détectés il y a quelques jours), plutôt stable sur les autres territoires (37 en Martinique, 21 en Guyane, 0 à Saint Pierre et Miquelon mais avec des risques important d'introduction en Guyane du fait de la situation non maîtrisée au Brésil.

La pénétration des variants est très hétérogène avec un variant SA très présent à Mayotte (45%) et à La Réunion (63%) et un variant UK qui y est très minoritaire (inférieur à 5%), un variant UK très majoritaire aux Antilles (entre 76 et 100%) et en Guyane des cas de variants UK et BR. Le variant SA baisse en % à Mayotte alors qu'il n'est pas remplacé par le variant UK.

Les capacités de diagnostic varient fortement selon les territoires, mais sont généralement faibles à part en Guadeloupe, Martinique et à La Réunion, ne permettant pas d'assurer une capacité de diagnostic RT-PCR systématique à l'arrivée. Le séquençage des variants est mis en œuvre uniquement à La Réunion, Guadeloupe et Martinique et à un niveau limité.

La campagne de vaccination a commencé et continue avec retard par rapport à la métropole avec 0.7 et 3.1% de couverture vaccinale 1 dose au 6 mars contre 5.5 en moyenne en France métropolitaine.

La population dans les DROM-COM est caractérisée par une plus grande vulnérabilité en raison de comorbidités plus fréquemment retrouvées, du niveau de pauvreté plus important, du coût économique élevé de l'isolement territorial et, pour certains territoires, de la pénétration plus rapide des variants.

Tous ces éléments plaident clairement pour des mesures de restriction, une stratégie de diagnostic, et une stratégie de vaccination régionalisées en fonction de la situation épidémiologique (incidence et présence de variant) et des capacités respectives des territoires en terme diagnostique, hospitalier et de ressources humaines pour la vaccination. Au-delà de ces différences, il est recommandé d'accélérer la campagne de vaccination globalement sur ces territoires vulnérables (comorbidité, pauvreté) en tenant compte des contraintes locales fortes plutôt que des phases choisies en métropole.

3. Mesures ciblées ou non selon les lieux de contamination

Les mesures non différenciées, type restriction de déplacements (ex : attestation de sorties, couvre-feu), ont l'avantage de fortement réduire la mobilité (Pullano G et al.), elle-même corrélée au nombre de reproduction. Ce sont des mesures fortes, utilisées quand la situation épidémiologique est tendue. Elles permettent de limiter les interactions sociales pour lesquelles des moyens de contrôle, par exemple par la police, ne sont pas possibles dans la législation française ; c'est le cas des interactions sociales dans la sphère privée. C'est l'objectif du couvre-feu à 18h00 sur l'ensemble du territoire national, à un horaire où l'impact sur la vie économique et scolaire est réduit. Ces restrictions de déplacement peuvent être étendues au week-end ou au reste de la journée dans les situations d'urgence, quand il faut freiner très rapidement la circulation du virus alors que les services de réanimation sont débordés. Leur principal inconvénient est leur coût économique très élevé, notamment quand elles s'appliquent sur l'ensemble de la journée, et l'impact qu'elles ont sur la santé mentale des populations quand elles perdurent.

Les mesures ciblées ont l'avantage d'être plus sélectives, et donc de préserver des espaces de liberté. Leur efficacité propre est difficile à évaluer. La combinaison de certaines de ces mesures peut avoir un impact plus important pour limiter la progression de l'épidémie en comparaison à leur utilisation isolément (Swiss Cheese Model de Reason, bundle of care or package of interventions de l'Institute for Healthcare Improvement). Malgré tout, leur efficacité pourrait s'avérer insuffisante en cas de poussée épidémique forte. Le paramètre clé pour juger de l'efficacité propre de chacune des mesures est sa capacité à diminuer les

interactions sociales à risque. Elles s'appliquent à des périodes où la circulation du virus est maîtrisée. Compte tenu de la situation épidémiologique particulière sur le territoire français, avec une poussée épidémique attendue sur une partie importante du territoire du fait de la progression du variant UK, elles devront être appliquées avec une extrême prudence dans les semaines à venir tant que la protection des personnes plus fragiles ne sera pas assurée par la vaccination.

Certains principes généraux permettent d'estimer la dangerosité des situations vis-à-vis du risque d'infection par le SARS-CoV-2, et donc d'identifier des activités plus ou moins à risque de transmission du virus. Ces éléments sont importants à considérer pour définir un système de gradation des mesures en fonction de la sévérité de l'épidémie.

a. Les lieux accueillant du public

Lors des événements accueillant du public plusieurs facteurs ont été identifiés comme impactant plus ou moins (gradation) la transmission du virus SARS-Cov-2 (adapté de Jones et al. BMJ 2020) :

- Le lieu de tenue de l'événement : extérieur < intérieur
- L'aération de l'espace où se déroule l'événement : bien ventilé < peu ventilé
- La densité de population prenant part à l'événement : faible densité < forte densité
- La mobilité de la population participant à l'événement : statique < mobile
- Le niveau d'émission de gouttelettes par les participants : silencieux < chanté/crié
- L'existence de moments de restauration : sans < avec moments de restauration
- La possibilité d'appliquer un protocole sanitaire strict (masques, distance physique, gels hydro-alcooliques) pendant toute la durée de l'événement : avec < sans protocole sanitaire strict
- L'éventualité que l'événement génère en marge de sa réalisation des rencontres privées (pot, repas, réunion d'amis) ; sans < avec rencontres privées associées

Certaines mesures pourraient être discutées pour faciliter la tenue de ces événements, notamment :

- L'utilisation de l'application **TousAntiCovid** avec QR code à scanner à l'entrée. Alternativement, on peut proposer un système permettant de retracer rapidement les cas contacts d'un événement public.
- Des jauges **en fonction de l'événement**
- Des **réservations obligatoires** pour contrôler la jauge, réserver des créneaux horaires particuliers, et limiter d'éventuelles files d'attente

L'ouverture des lieux publics et **l'autorisation de rassemblements** restent très dépendants du niveau de circulation du virus dans la communauté. L'interdiction des regroupements est une des mesures les plus efficaces de contrôle de la transmission du virus (Haug, Nature

human behaviour, 2020). **Ces derniers ne sont donc envisageables que dans des situations où l'épidémie est contrôlée.**

Sur la base de ces considérations, et des enseignements tirés de la littérature internationale et de [L'étude ComCor \(Annexe 1\)](#), on peut distinguer plusieurs types d'activités et lieux publics à risque croissant de transmission du SARS-CoV-2. Cette catégorisation suppose que les gestes barrières soient respectés, ce qui est par nature difficile dans les lieux dits à risque élevé :

- A très faible risque : activité de plein air type promenade, exercice, sport non collectif.
- A risque peu élevé : fréquentation des commerces, des salons de coiffure, des lieux culturels y compris cinémas et théâtres, des lieux religieux, des transports en commun.
- A risque élevé : fréquentation des bars, des restaurants, des salles de sport en intérieur, des discothèques, des manifestations sportives à forte densité, des fêtes et événements culturels à forte densité.

Il apparaît cependant qu'un certain nombre d'activités peuvent rester possibles, notamment en extérieur, en limitant la taille des regroupements avec des personnes autres que celles vivant sous le même toit, et dans le respect des gestes barrières. Ces activités pourraient avoir un impact positif considérable sur la santé mentale des populations, notamment à un moment où l'amélioration du climat rendra plus facile ces sorties. Dans la mesure où la multiplication de ces opportunités de sortie s'accompagne d'un risque de transmission, même faible, elles ne restent possibles que si la population accepte en retour de limiter drastiquement les circonstances de transmission connues qui sont responsables de la majorité des transmissions : réunions privées ou professionnelles sans respect strict des gestes barrières.

b. Le cas particulier des écoles et des universités

Les écoles sont un lieu de transmission du virus, notamment entre élèves. Il semble cependant que les écoles ne soient pas des amplificateurs de transmission, mais que la circulation du virus en milieu scolaire reflète plutôt celle au sein de la collectivité. La priorité pour maintenir les écoles ouvertes est donc de maintenir la circulation du virus en communauté à un niveau bas (Fontanet A, BMJ, 2021).

Le risque majeur réside dans la transmission du virus des enfants à leurs parents et grands-parents, davantage sujets aux formes graves de la maladie, tout en sachant que dans l'étude ComCor, les transmissions aux adultes du foyer ont plutôt été le fait des lycéens, collégiens, et enfants gardés par une assistante maternelle. La fermeture des écoles est considérée comme une mesure efficace pour limiter la circulation du virus en communauté (Haug, Nature Human Behaviour, 2020 ; Di Domenico, Nature Comm, 2021). Cependant, un nombre croissant d'études vient documenter l'impact délétère de la fermeture des écoles sur la santé

mentale des enfants et sur leur apprentissage (Lee J et al, Lancet Child Adolesc, 2020 ; Newlove-Delgado T et al, Lancet Psychiatry, 2021 ; Vizard et al, Mental Health of Children and Young People in England 2020; Toungh Minds, 2020 ; Leeb RT et al, MMWR 2020 ; Hill et al, Pediatrics, 2020). Cet impact est particulièrement important pour les enfants du primaire de milieux défavorisés. Par ailleurs, la fermeture des écoles du primaire a un retentissement économique important, obligeant les familles à organiser la garde des enfants.

Compte tenu de ces éléments, la fermeture d'écoles apparaît comme une mesure sanitaire de dernier recours comme lors du 1er confinement, dès lors que des protocoles sanitaires efficaces existent (ECDC, 2020 ; WHO, 2020). Elle peut être graduée, en proposant de passer en alternance une semaine sur deux la présence au collège et au lycée comme première mesure en cas de reprise épidémique, et en gardant la fermeture des écoles primaires comme mesure de dernière nécessité en cas de forte poussée épidémique.

De la même façon, les étudiants en troisième cycle ont été fortement pénalisés par les fermetures d'établissements rendues nécessaires par la crise sanitaire au cours de cette année universitaire 2020-2021. L'étude ComCor montre que les enseignements en formation continue en amphithéâtre ou salles de cours n'ont pas été associés à un sur-risque d'infection, suggérant que des enseignements hybrides associant présentiel et distanciel sont envisageables. Il est donc souhaitable de maintenir aussi longtemps que possible ces enseignements pour les semaines à venir.

Le maintien des écoles et des universités ouvertes pourrait être facilité par l'utilisation d'un dépistage accru, notamment grâce aux tests salivaires, dans la mesure où les résultats de ces tests sont associés à un dispositif de traçage de contacts et d'isolement efficace. Le dépistage a pour vocation essentielle d'identifier les lieux de circulation du virus ; d'aider à la décision de fermer ou non les classes, voire les écoles ; et d'informer les familles où vivent des personnes à risque de formes graves de la circulation du virus dans l'école, voire de l'infection de leur enfant. Il s'agit en effet pour ces dernières de prendre des mesures d'isolement ou de quarantaine des enfants le plus précocément possible afin de se protéger.

c. La situation en entreprise et dans le monde professionnel

L'étude Comcor a documenté la circulation du virus dans le monde professionnel. Quand la personne source de l'infection est connue (45% des 77 208 épisodes de transmission hors personnels soignants étudiés dans ComCor), il s'agissait dans 15% des cas d'une source professionnelle. Les postes les plus élevés de la fonction publique et de l'entreprise sont associés avec un sur-risque d'infection : les cadres de la fonction publique, les ingénieurs et les cadres techniques d'entreprise, les cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, et les chefs d'entreprise de 10 salariés. A l'inverse, les professions intermédiaires et les employés de la fonction publique et de l'entreprise ont un risque diminué d'infection.

Le travail en bureaux partagés et les repas en milieu professionnel sont les circonstances les plus fréquemment rapportées à l'origine des transmissions, tandis que le télétravail protège (-24% pour le télétravail partiel, -30% pour le télétravail total par rapport à des personnes effectuant le même travail en bureau). De façon inquiétante, 46% des personnes sources de l'infection en milieu professionnel étaient symptomatiques au moment du contact infectant et s'étaient donc rendues sur leur lieu de travail se sachant symptomatiques.

Ces chiffres suggèrent que des gains sont encore possibles pour limiter la transmission du virus en milieu professionnel, et appellent au renforcement des mesures en vigueur.

4. Mesures spécifiques selon les groupes de population

L'épidémie touche toute la population, mais de manière différenciée. Les facteurs de risques liés à l'âge sont très supérieurs aux facteurs liés à des comorbidités, qui sont elles-mêmes stratifiées socialement. Un gradient social est observé pour de nombreuses dimensions de l'épidémie, qu'il s'agisse des risques d'hospitalisation, d'entrée en réanimation ou de décès, dans les cas les plus graves, ou du recours à la prévention et aux soins, voire à l'information et aux moyens permettant de faire face à l'épidémie et à ses conséquences. Bien conscient de l'importance et de la complexité de ces interactions, dont les déterminants dépassent de beaucoup le domaine de la santé, le Conseil scientifique souhaite mettre l'accent sur trois groupes de population affectés par l'épidémie – les jeunes, les personnes âgées, les populations précaires - et mettre en avant l'importance des mesures visant à préserver la santé mentale des personnes.

a. Les étudiants et les jeunes professionnels

Les étudiants et jeunes professionnels sont particulièrement affectés par la pandémie et les mesures mises en place, avec une accumulation de difficultés à une période de la vie délicate en termes d'apprentissages, d'autonomie financière, de démarrage dans la vie active et de vie sociale. En particulier, les interdictions générales ainsi que l'impact de la pandémie sur la vie économique et sociale ont conduit à une forme de précarité accrue ainsi qu'à un isolement social, scolaire, professionnel et même culturel, sans précédent depuis 1945. Cette situation a un impact fort sur l'état global de santé mentale des jeunes, qui apparaît ainsi préoccupant et appelle à des mesures sanitaires et non sanitaires spécifiques.

Les moins de 30 ans représentent également la catégorie de population la plus touchée par le virus en termes de contamination, ce qui montre que, malgré les mesures d'interdiction et les fermetures, respecter les gestes barrières pour cette catégorie de population s'avère plus difficile. Si la grande majorité des jeunes touchés par le virus n'ont pas de séquelles après quelques jours, certains connaissent des formes de « COVID long » ([Annexe 4](#)).

Compte tenu de ces éléments, le Conseil scientifique estime particulièrement important, tant que cette situation épidémique demeure, de poursuivre et de renforcer toutes les mesures de solidarité mises en place pour les jeunes afin de faciliter leur vie quotidienne et de compenser la dureté et la durée des mesures sanitaires les touchant depuis mars 2020 : accès aux soins (*cf d.*), accès à des ressources financières exceptionnelles pour les plus précaires ou les sans-emploi, accès au logement, accès à l'alimentation ; réouverture des lieux d'enseignement sous protocole sanitaire strict ; réouverture d'événements à caractère social si l'encadrement permet le respect strict des protocoles sanitaires (port du masque, plein air) ; accès facilité aux lieux et événements culturels une fois ouverts.

b. Les personnes âgées

Le Conseil scientifique s'est prononcé à plusieurs reprises sur l'importance de l'accompagnement des personnes âgées, en particulier dans son Avis 3 septembre 2020 « Stratégie et modalités d'isolement ». L'âge est le facteur de risque de morbidité grave et décès de loin le plus important. Il est très fréquemment aggravé par les comorbidités dont souffrent de nombreuses personnes âgées.

L'impact des mesures restrictives est plus fort chez les personnes âgées que dans la population adulte de moins de 65 ans, tant du point de vue psychologique (augmentation forte des troubles anxieux et dépressifs), qu'en raison d'une dégradation liée aux comorbidités chroniques et à la perte de réserve fonctionnelle et cognitive (et donc d'autonomie à court ou moyen terme). L'impact indirect de la maladie est aussi plus marqué chez les patients survivants âgés, symptomatiques ou asymptomatiques. Enfin, cette population, très en attente de vaccin, se protège déjà plus que les populations jeunes, comme en témoigne leur séroprévalence, deux fois plus faible. Avant vaccination, le risque de contamination de cette population reste malheureusement élevé, comme le risque de survenue d'une forme grave. Le nombre de patients décédés depuis octobre 2020 (autour de 50 000 décès) est dominé par les personnes de plus de 75 ans, notamment parmi les plus précaires.

La vaccination est la seule véritable solution permettant une diminution des formes graves et de la transmission du virus auprès des personnes à risque. Après la campagne de vaccination, un allègement des mesures de restriction en EHPAD et en USLD doit être mis en œuvre conformément à l'avis du Haut Conseil en Santé Publique (recommandation disponible selon les critères nationaux et locaux établis). En attendant la vaccination, plusieurs pistes de propositions peuvent être formulées. Elles peuvent utilement être accompagnées d'une information et d'une communication nationale spécifique, expliquant l'intérêt des mesures envisagées pour cette tranche d'âge.

- **Éviter la contamination grâce au renforcement de l'autoprotection**

L'autoprotection des personnes âgées et des personnes à risque repose sur l'initiative individuelle. Elle ne peut être envisagée que dans un contexte global, dans le cadre d'une

solidarité intergénérationnelle concernant l'ensemble de la population. L'autoprotection est éclairée et librement consentie (rôle du médecin traitant en 1^{er} lieu, tenant compte des facteurs de risque individuels et de la situation psycho-sociale). Grâce à une information et une communication ciblée, les personnes doivent être sensibilisées aux lieux et circonstances de contamination (repas de famille en particulier, covoiturage). A l'inverse, les personnes gardent la possibilité de faire les courses ou de voir des proches en excluant les repas et en respectant les gestes barrières.

- **Accélérer la vaccination**

Les personnes de plus de 75 ans doivent recevoir un vaccin ARNm, en priorité pour cette population à risque maximal. Par ailleurs, la vaccination par le vaccin Astra Zeneca doit être accélérée chez les personnes entre 50 et 74 ans avec comorbidité. La vaccination par le système de soins primaire incluant les pharmaciens devrait favoriser cet objectif. On estime que 10 millions de personnes, dont une majorité de personnes âgées, devraient être vaccinées autour du 15 avril 2021.

- **Optimiser l'accompagnement**

L'organisation sur chaque territoire d'équipes mobiles médico-psycho-sociales en lien avec les ressources des collectivités, des soins primaires (CPTS, MSP notamment) devrait permettre d'aller sur les lieux de vie des seniors les plus isolés pour une prise en soin globale incluant le cas échéant la vaccination. L'accompagnement global des personnes âgées peut inclure un large ensemble de services (livraison de courses, repas et médicaments, solidarité de proximité, plateformes téléphoniques avec appel quotidien à partir des fichiers « canicule », accès gratuit à des services culturels, prise en charge psychologique, assistantes sociales etc.). Cette organisation peut être mise en place sous l'égide des préfets de département, en concertation avec les ARS, les élus locaux, et le monde associatif. La mobilisation du service civique et de la réserve sanitaire majoritairement pour ce service serait précieuse. Cette approche pour les seniors les plus éloignés du soin devrait aussi profiter aux autres populations dans la même situation (populations précaires, patients avec des pathologies psychiatriques chroniques isolés).

- **Améliorer la prise en charge médicale**

De nombreuses pistes permettent d'améliorer encore la prise en charge des personnes âgées. Les personnes âgées doivent pouvoir bénéficier d'un accès aux thérapeutiques innovantes précoces (β -interféron, anticorps monoclonaux) en s'appuyant sur une information nationale sur « Test & Treat » grâce à l'appui du système de soins primaires et de la CNAM. Cette prise en charge précoce peut limiter le nombre de formes graves chez les sujets en attente de la vaccination même s'il est peu probable de voir l'impact de cette stratégie à court terme compte tenu des questions majeures qui entourent aujourd'hui sa mise en place (voir [Annexe 3](#) sur les thérapeutiques précoces).

L'organisation de l'oxygénothérapie à domicile est très inéquitable selon les territoires et pourrait favoriser le retour à domicile post-hospitalisation. L'accès au haut débit en services de médecine hors réanimation doit être proposé aux patients âgés non éligibles à l'intubation. L'organisation d'une filière d'aval dédiée aux post-COVID mobilisant des capacités dédiées en SSR, recensées sous l'égide de l'ARS, doit permettre une prise en charge plus rapide des sujets âgés dans les unités COVID par augmentation du « turn-over ».

Hors COVID, la surveillance thérapeutique des personnes âgées doit être maintenue en lien avec les médecins traitants, grâce à des appels hebdomadaires systématiques de patients en ALD. L'activité physique adaptée doit être promue (mobilisation en coaching à distance des opérateurs de salles de sport, et des étudiants de STAPS avec outils numériques), en même temps que des dispositifs de santé psychique adaptés aux personnes âgées et à leurs aidants naturels.

c. Les populations précaires

Les populations précaires et très précaires sont durablement affectées par l'épidémie. Ces populations vivent des situations hétérogènes, qui appellent des réponses adaptées et déclinées à différentes échelles. Elles ont vu leurs faibles revenus baisser considérablement et les difficultés de leur vie quotidienne, déjà préoccupantes avant l'épidémie, se sont encore accentuées. Deux millions de personnes ont recours à l'aide alimentaire et plus de la moitié des bénéficiaires de l'aide alimentaire en bénéficie depuis moins d'un an (Banque alimentaire, 2020). Le recours aux droits sociaux (CPAM, CNAF...), déjà difficiles pour une grande partie de ces populations, est devenu encore plus problématique en raison de difficultés d'accès aux services publics, parfois remplacés par des services numériques ou téléphoniques auxquels les publics défavorisés accèdent plus difficilement. Pour favoriser l'accès aux droits, nous proposons de garder des points d'accès aux droits avec un accueil physique de professionnels administratifs et sociaux qui puissent répondre aux besoins, à minima pour les personnes sans accès au numérique.

Les périodes de confinement sont très difficiles pour les personnes sans domicile fixe ou mal logées, qu'il s'agisse de personnes vivant à la rue, dans des bidonvilles ou dans des centres d'hébergement, voire plus largement encore de personnes vivant, souvent en famille, dans des logements trop petits. A cet égard, l'évacuation de bidonvilles en période épidémique est délétère pour les personnes concernées voire plus largement, dans la mesure où ces situations aboutissent à une précarité accrue et à des interruptions de scolarité et de prises en charge médicales. Un effort collectif important à destination des populations sans domicile fixe et mal logées est nécessaire dans la durée et à différentes échelles, y compris locales, afin de pallier les difficultés accrues par l'épidémie et dans le but de limiter un basculement vers des situations encore plus défavorables, en raison de difficultés liées au logement, à l'emploi, à la maladie ou au contexte social de proximité. Il est sans aucun doute nécessaire de favoriser la préservation de liens avec chacune et chacun. Des cellules d'appel et d'écoute qui permettent

de parler, d'échanger ou d'envisager des améliorations, y compris à travers un meilleur accès aux droits, sont ici essentielles.

Une attention particulière doit être portée à la situation des enfants en situation de précarité. Il est essentiel que les 300 000 enfants placés (Aide Sociale à l'Enfance) puissent maintenir des liens physiques avec leurs parents, ou qu'ils puissent lorsque c'est impossible bénéficier du maintien d'un lien par téléphone ou en visioconférence. Cela nécessite que des permanences soient maintenues à l'ASE.

Le maintien de l'ouverture des écoles et des cantines est particulièrement crucial s'agissant d'enfants en situation de précarité. Le développement d'un soutien mobilisant des solidarités est à encourager lorsque les parents le souhaitent, en organisant le soutien d'étudiants aux enfants dans leurs devoirs scolaires, et en créant plus généralement des liens entre enseignants, étudiants et familles. Dans le contexte scolaire, les cantines représentent une ressource alimentaire de première importance pour de nombreuses familles en situation de précarité. Si l'accès aux cantines doit être interrompu dans les écoles (plus de 3 millions d'enfants issus d'une famille vivant sous le seuil de pauvreté dans les écoles primaires et collèges), des chèques-alimentation mis à disposition des familles les plus défavorisées ou aux familles de jeunes boursiers, par les mairies ou les départements, permettront de nourrir leurs enfants.

Les populations les plus précaires, et plus généralement les personnes socialement défavorisées ont un moindre accès à la vaccination, surtout lorsque les conditions d'accès nécessitent l'usage du numérique. Le déploiement de la vaccination nécessite des démarches spécifiquement orientées vers ces populations, dans une logique locale d'« aller vers » favorisant leur adhésion. Une attention particulière doit être portée aux personnes sans papier, qui peuvent craindre des contrôles et adopter de ce fait une position préjudiciable de retrait par rapport à la vaccination.

d. Les personnes souffrant de troubles psychologiques ou psychiatriques

De même qu'il existe un continuum entre les manifestations les plus légères et l'émergence ou l'aggravation de pathologies psychiatriques avérées, il faut envisager un éventail gradué de mesures préventives ou curatives visant de larges pans de la population générale ou des populations ciblées (NB : certaines de ces mesures, notamment relatives aux lignes téléphoniques, avaient été proposées au printemps : se référer à l'avis du Conseil Scientifique du 23 mars 2020).

Sensibiliser la population générale :

- Campagnes d'informations sur l'impact sur la santé mentale de la crise sanitaire : cibler sur le risque suicidaire, les conduites addictives, les manifestations anxieuses et dépressives
- Campagnes visant à déstigmatiser la souffrance psychique et les pathologies psychiatriques pour permettre un accès plus facilité aux soins dans ce contexte en articulation avec les associations de malades
- Diffuser l'information concernant les ressources disponibles d'écoute et de soutien psychologique = lignes téléphoniques, associations, ... *(par le biais de flyers, affiches, spots audio et vidéos, ...)*
- Mesures d'entraide à favoriser : personnes âgées et étudiants *(par exemple, tutorat dans les universités, bénévoles pour repérage des personnes âgées isolées comme le prévoit le plan canicule)*

Favoriser l'accès à la prévention et aux soins en santé mentale :

- Poursuivre le développement de téléconsultations en santé mentale
- Renforcer les dispositifs de prévention du suicide (VigilanS : dispositif de veille des suicidants sur 6 mois sur l'ensemble du territoire national)
- Favoriser l'accès à des prises en charge plus spécifiques (par exemple en cas de syndrome de stress post traumatique, de troubles cognitifs et démentiels lié à la prévalence des maladies neurocognitives en psycho-gériatrie et chez les aidants naturels, mobilisation des centres mémoires labélisés peu utilisés actuellement, approches non médicamenteuses avec psychoéducation des aidants...)
- Remboursement des actes de psychologues en priorisant les personnes les plus vulnérables dans le contexte épidémique

Renforcer l'organisation et l'offre des soins en santé mentale :

- Sensibiliser via les sociétés savantes les professionnels de santé aux aspects psychiatriques liés à l'épidémie (psychiatres, psychologues, médecins généralistes, médecins scolaires, IDE, ...)
- Favoriser l'articulation entre psychologues et psychiatres pour distinguer les prises en charge relevant d'un suivi psychologique (*détresse émotionnelle*) de troubles psychiatriques avérés nécessitant une prise en charge psychiatrique
- Augmenter le quota de médecins et psychologues scolaires, de psychologues au sein des universités (ratio psychologues/nombre d'étudiants parmi les plus faibles en Europe).
- Renforcer en temps de médecins, psychologues, IDE ou IPA (infirmières en pratiques avancées) les secteurs de pédopsychiatrie en tension, les structures d'accueil d'urgence pédopsychiatriques et les unités de psycho-gériatrie ; *renforcer les capacités de lits d'hospitalisation temps plein ou les structures alternatives (HDJ, équipes*

mobiles,...) au regard des troubles observés chez les enfants et adolescents et les personnes âgées.

5. Le recours aux outils numériques

L'application TousAntiCovid a fait l'objet de 13 millions de téléchargements. 170 000 personnes se sont déclarées positives dans l'application et près de 100 000 personnes ont été notifiées par l'application. Dans la continuité de son avis du 20 octobre 2020, le Conseil scientifique estime l'application TousAntiCovid, particulièrement utile pour tracer anonymement les cas contact, informer et faciliter la vie de son utilisateur dans le contexte d'état d'urgence sanitaire. Dans la continuité de son avis du 20 octobre 2020, le Conseil scientifique estime l'application particulièrement utile pour tracer anonymement les cas contact, pour informer et pour faciliter la vie de son utilisateur dans le contexte d'état d'urgence sanitaire. Mais l'application trouve manifestement ses limites dans une approche nationale où la probabilité de croiser quelqu'un qui a aussi l'application activée reste trop faible.

En revanche, dans une approche de mesures ciblées à l'échelle régionale l'application pourrait être utilement déployée dans une logique de mobilisation territoriale sur une zone donnée. Cette mobilisation peut être utile dans zones exposées à un taux d'incidence élevé, dans lesquelles elle peut permettre de mieux cibler les personnes à isoler en complément de mesures de contrôle strict. Elle peut aussi être utile dans des zones dont le taux d'incidence est faible, pour prévenir toute dégradation de la situation. Le Conseil scientifique appelle les autorités d'un territoire donné à se concerter quant à l'opportunité de promouvoir l'application auprès de leurs administrés.

Plusieurs études scientifiques montrent que des événements de super-transmission favorisent la propagation du virus SARS-CoV-2. Dans une logique de traçage rétrospectif, la détection rapide de ces événements, l'investigation et l'isolement de leurs participants sont essentiels pour contrôler l'épidémie. Cette mission revient actuellement aux équipes des ARS, dont le travail d'enquête peut s'avérer difficile, notamment s'agissant de lieux accueillant du public en grand nombre, comme les bars et restaurants. Dans une optique de réouverture de lieux publics dans les zones où le taux d'incidence le permet, le Conseil scientifique estime ainsi important que l'application TousAntiCovid évolue pour permettre la détection de ces événements de super-transmission. Si plusieurs cas identifiés anonymement par TousAntiCovid ont tous été en contact sur le même créneau horaire, cela pourrait déclencher une alerte à tous les utilisateurs de l'application présents à l'événement.

6. La question d'un pass sanitaire « numérique »

La création d'un pass sanitaire regroupant des informations personnelles de santé est évoquée en vue d'exercer un meilleur contrôle de l'accès des personnes à certaines activités. Seules les personnes dont les informations garantirait une absence ou un risque très faible de contagiosité seraient autorisées à accéder à certains lieux ou activités, notamment s'agissant de lieux ou d'activités dans lesquels un risque élevé de transmission est établi (bars, restaurants, discothèques). A toutes fins pratiques, un contrôle effectif de telles restrictions pourrait mobiliser l'application TousAntiCovid ou toute autre solution pouvant s'avérer pertinente pour alerter les participants d'un évènement de contamination, particulièrement en cas de super-transmission.

Quelle que soit sa conception, le recours à un passe sanitaire pose des difficultés non seulement pratiques mais relatives aux principes, notamment éthiques, ainsi qu'aux conditions d'adhésion à ce type d'instrument. L'accès conditionnel à des libertés individuelles, qui dépendraient de la situation médicale des personnes, soulève des questions légitimes s'agissant d'informations personnelles et en principe confidentielles. L'usage d'un tel instrument nécessite un large débat associant les usagers et les professions potentiellement concernées. Ses conditions d'emploi et d'efficacité épidémiologique devront être précisées et son déploiement devra faire l'objet d'avis des instances compétentes en matière d'éthique et d'usage du numérique avant son éventuel déploiement.

PERSPECTIVES

Une course entre variants et vaccins

- Après deux vagues épidémiques au printemps et à l'automne 2020, la France est depuis plusieurs mois confrontée à la persistance d'un haut niveau de circulation du virus, qui entraîne une mortalité élevée d'environ 55 000 décès depuis le 1^{er} octobre 2020. Du fait de la diffusion des variants, le pays est exposé à un risque tangible de troisième vague épidémique, qui se manifeste déjà de manière aiguë dans certaines régions, en particulier, en Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Hauts-de-France. Le variant UK est dominant, plus transmissible et plus grave et constitue le problème majeur en métropole. Cette situation est globalement comparable à celle qu'ont subie des pays voisins au cours des derniers mois.
- Dans ce contexte, les possibilités de vaccination, grâce à des vaccins efficaces, permettant de réduire les formes graves de la maladie chez les sujets à risque mais également la transmission, laissent espérer une sortie des phases aiguës de l'épidémie à l'horizon de quelques mois, selon le niveau alors atteint de la couverture vaccinale en population générale. Il est urgent d'accélérer la vaccination qui va rester encore limitée pour quelques semaines par des contraintes d'approvisionnement (10 millions de français devraient être vaccinés au 15 avril 2021), la vaccination devra convaincre suffisamment de nos concitoyens dans les prochains mois pour mettre le pays à l'abri de nouveaux épisodes épidémiques, dont les retentissements sur la vie collective et économique et l'existence de chacun s'avèrent si pénibles et délétères.
- Le risque potentiel d'échappement immunitaire aux vaccins ne peut être exclu. Une 2^{ème} génération de vaccins à ARNm est déjà en cours de préparation pour être efficace contre de nouveaux variants.

A court terme, une situation sanitaire difficile

- Dans l'attente de ces perspectives, le Conseil scientifique a souhaité, **un an après sa création**, faire le point sur l'état des connaissances sur la dynamique épidémiologique, les variants et les nouveaux traitements efficaces en phase précoce de la maladie, les nouveaux tests virologiques.
- Face à la situation épidémique très difficile actuellement dans certaines régions, le Conseil scientifique souligne de nouveau l'importance de réactions précoces, qui permettent une plus grande efficacité des mesures prises, malgré leurs coûts et leurs effets collatéraux considérables dans un premier temps.
- Le Conseil scientifique a aussi souhaité souligner les difficultés auxquelles se heurtent plusieurs groupes de personnes, notamment les soignants, les malades souffrant de

symptômes prolongés du COVID-19, les étudiants et jeunes professionnels, les personnes âgées et les personnes en situation de précarité. Leurs situations respectives appellent des réponses spécifiques, s'ajoutant aux dispositions prises à l'échelle collective.

- Les connaissances acquises à propos des lieux et des situations de contamination permettent parallèlement de mieux cibler les situations à risque, et de libérer d'un contrôle excessif les lieux et situations dans lesquels le risque s'avère faible. Ces éléments de différenciation permettent d'envisager des mesures mieux ciblées et ajustées, qui seront d'autant plus pertinentes que le niveau de circulation du virus sera contrôlé à un niveau faible dans **des zones moins touchées**, ou plus largement à l'horizon des prochains mois.

A long terme, où va-t-on ?

- La dynamique évolutive du SARS-CoV-2 semble suivre un schéma en plusieurs phases. Lors de l'émergence, ce virus présentait des caractéristiques lui permettant d'être transmissible et d'infecter les voies aériennes supérieures, il s'est adapté dès février 2020 (mutation D614G) améliorant sa transmission juste avant la première vague. Après une circulation intense au niveau mondial, ces virus ont acquis des mutations additionnelles favorisant leur transmission (501Y) et permettant un échappement immunitaire (484K). Il est intéressant de voir que ces évolutions/mutations sont observées en même temps, sur les mêmes positions dans toutes les régions du monde. Cette observation suggère que les solutions d'échappement et d'augmentation de transmission soient portées par un nombre restreint de mutations, suggérant fortement un goulet d'étranglement évolutif. Si cela se confirme, cela va conduire à une progressive stabilisation virale qui, combinée au développement d'une immunité collective, va entraîner une baisse du nombre de cas, et, après un certain temps, une circulation restreinte du virus. Cette circulation résiduelle reposera essentiellement sur les personnes immunologiquement naïves (comme les nourrissons nouveau-nés), et sera favorisée lorsque la saison sera optimale à la transmission aérienne. Cette dernière étape, correspondra à une « saisonnalisation » de la circulation du SARS-CoV-2, **mais dans quel délai ?**

Au total, grâce à la responsabilité de tous, la France a tenu face à deux vagues épidémiques particulièrement éprouvantes. Cette épreuve n'est pas seulement médicale et économique, elle est aussi psychique et liée aux conséquences d'un nécessaire isolement. Au printemps, notre pays devra encore faire face à des semaines difficiles, notamment dans certaines régions. Mais dès les prochains mois, chacun pourra aussi se projeter vers des périodes plus sereines. Dans l'intervalle, un ajustement mieux proportionné des mesures de contrôle sera possible à travers la réouverture de certains lieux ou activités dès les prochaines semaines.

La vaccination pour tous, qui doit être accélérée, nous permettra de retourner à une vie plus normale d'ici l'été 2021 alors même que l'épidémie ne sera pas encore totalement résolue.

ANNEXES

ANNEXE 1.	Lieux et circonstances de transmission (étude ComCor)	46
ANNEXE 2	Risque hospitalisation et décès par âge et comorbidité	49
ANNEXE 3	Traitements précoces des personnes à haut risque : un challenge opérationnel	50
ANNEXE 4	COVID long	54
ANNEXE 5	Souffrance mentale	56
ANNEXE 6	Prélèvements salivaires – Tests virologiques	61
ANNEXE 7	Variants	62
ANNEXE 8	Vaccins	68
ANNEXE 9	Outre-mer	72
ANNEXE 10	Approches européennes	74

ANNEXE 1 – LIEUX ET CIRCONSTANCES DE TRANSMISSION (ETUDE COMCOR)

[L'étude ComCor](#), qui couvre à ce jour la période du 1^{er} octobre 2020 au 31 janvier 2021, inclut 77 208 participants avec infection aiguë par le SARS-CoV-2, hors personnels soignants (8,2% des personnes contactées par mail par la CNAM). **L'étude permet de décrire les lieux et les circonstances de contamination.** Elle compare également les comportements de 8 702 de ces cas avec ceux de 4 351 témoins identifiés par IPSOS et appariés sur l'âge, le sexe, le lieu, et la date.

L'analyse des quatre premiers mois de l'étude fait ressortir les points suivants :

a. Circonstances de contamination

Les réunions privées, avec famille élargie et amis, et le travail en bureaux partagés, constituent les circonstances de transmission du virus les mieux identifiées. **Les repas, aussi bien en milieu privé que professionnel, sont les circonstances les plus fréquemment rapportées à l'origine de ces transmissions.** On note que le sur-risque associé aux réunions privées diminue entre octobre 2020 et janvier 2021, témoignant sans doute d'une meilleure gestion des risques par les participants lors de ces réunions.

Encore trop souvent (37% des cas pour les transmissions hors du domicile), **la personne source de l'infection était symptomatique au moment du contact infectant.** C'est particulièrement vrai en milieu professionnel (46% des cas).

L'analyse de plus de 10 000 contacts extra-domiciliaires uniques à l'origine d'une infection montre que ce contact a eu lieu à l'intérieur fenêtres fermées dans 80% des cas, à l'intérieur fenêtres ouvertes dans 16% des cas, et à l'extérieur dans 4% des cas.

b. L'isolement

Les patients s'isolent vis-à-vis des personnes vivant hors de leur foyer, mais **attendent de plus en plus le retour du résultat du test pour s'isoler au détriment d'un isolement dès le début des symptômes.** Les patients s'isolent moins souvent vis-à-vis des personnes vivant au sein de leur foyer (60%) qu'ils ne le font vis-à-vis des personnes qui vivent hors de leur foyer (98%). Cependant, sans doute parce que l'accès au test est plus rapide en janvier 2021 comparé à octobre 2020, le délai moyen entre début des symptômes et isolement est passé de 1,7 jours en octobre à 1,3 jours en janvier 2021.

c. La scolarité

Au sein du foyer, **avoir un enfant scolarisé représente un sur-risque d'infection pour les adultes**, notamment ceux gardés par une assistante maternelle (+39%), et ceux qui vont au collège (+27%) et au lycée (+29%). **Avec une exception toutefois :** avoir un enfant scolarisé en **primaire** n'a pas été jusqu'à maintenant associé à un sur-risque d'infection pour les adultes

vivant dans le même foyer. On note cependant depuis janvier une augmentation des infections intra-domiciliaires vers les adultes dues à des enfants de moins de 11 ans.

d. Le travail

La relation entre diplômes et risque d'infection suit une courbe en U : les bacheliers jusqu'à Bac+4 sont moins à risque d'infection, comparés aux non-bacheliers et aux Bac+5.

Les catégories professionnelles les plus à risque sont, par ordre croissant de sur-risque, les cadres de la fonction publique, les ingénieurs et les cadres techniques d'entreprise, les cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, les chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus, les professions intermédiaires de la santé et du travail social, et les chauffeurs.

Les catégories professionnelles les moins à risque sont, par ordre décroissant de risque, les employés civils et agents de service de la fonction publique, les employés administratifs de l'entreprise, les retraités, les professions intermédiaires administratives de la fonction publique, les personnels des services directs aux particuliers, les policiers et militaires, les professeurs des écoles et instituteurs, les professions intermédiaires administratives et commerciales de l'entreprise, les professeurs et professions scientifiques, et les agriculteurs.

Les autres catégories professionnelles sont considérées comme ayant un risque « moyen » d'infection : artisans et ouvriers artisans, commerçants et assimilés, professions libérales, professions de l'information, des arts et des spectacles, techniciens, contremaîtres et agents de maîtrise, employés de commerce, ouvriers qualifiés de type industriel, étudiants, chômeurs et inactifs.

Les transports en commun n'ont pas été associés à un sur-risque d'infection. Le co-voiturage l'a été (+58%).

Le télétravail protège (-24% pour le télétravail partiel, -30% pour le télétravail total par rapport à des personnes effectuant le même travail en bureau).

e. Les lieux fréquentés

Les cours en amphithéâtre ou en salle pour la formation continue, le sport en extérieur, et la fréquentation des lieux de culte, des commerces et des salons de coiffure n'ont pas été associés à un sur-risque d'infection.

La fréquentation des lieux culturels n'a pas été associée à un sur-risque d'infection pendant la période où ils étaient ouverts (octobre). Le risque n'a pas pu être ré-évalué depuis leur fermeture en novembre 2020.

La fréquentation des salles de sport en intérieur a été associée à un sur-risque à la limite de la significativité statistique pendant la période où elles étaient ouvertes (octobre). Le risque n'a pas pu être ré-évalué depuis leur fermeture en novembre.

La fréquentation des bars et des restaurants a été associée à un sur-risque d'infection pendant la période où ils étaient ouverts (octobre). Le risque n'a pas pu être ré-évalué depuis leur fermeture en novembre.

Les déplacements à l'étranger ont été associés à un sur-risque d'infection **(+53%)**.

Ces résultats sont conformes aux données de la littérature internationale, et notamment les études de Fisher (MMWR, 2020), Chang (Nature, 2021), et la très récente étude de cohorte américaine de Nash (medRxiv, 2021). **Il apparaît également que les clusters et épisodes de transmission bien caractérisés sont très majoritairement identifiés en espaces intérieur comparé à extérieur** (Weed & Foad, medRxiv, 2020 ; Bulfone, JID, 2021).

Attention, tous ces résultats pourraient être remis en question par l'arrivée des variants UK, SA et BR sur le territoire français. Le variant UK est environ 50% plus transmissible que le virus traditionnel. Les modes de transmission semblent être les mêmes, mais la contagiosité est supérieure, et la durée d'excrétion du virus chez les personnes infectées pourrait être plus longue. Nos collègues européens rapportent des épidémies dans les crèches, maternelles, et écoles élémentaires qui n'avaient pas été rapportées jusqu'à présent, sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'une meilleure surveillance dans les écoles, d'une circulation visible car ces lieux sont souvent les derniers à rester ouverts en cas de circulation active du virus en communauté, ou d'un tropisme particulier du virus pour les enfants. Il est possible, si la dose minimale infectante est plus faible avec la contagiosité accrue du variant UK, que des modes de transmission inefficaces auparavant chez les enfants le soient devenus avec l'arrivée de ces variants plus contagieux.

ANNEXE 2 – RISQUE D'HOSPITALISATION ET DE DECES PAR ÂGE ET COMORBIDITE

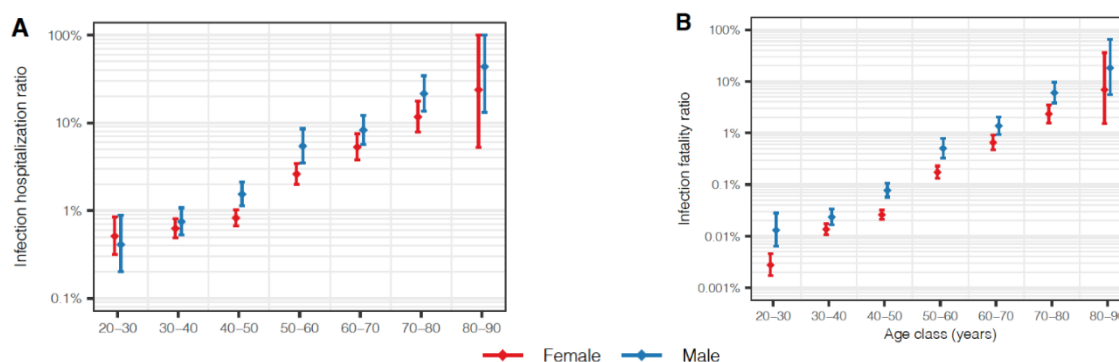
Dans son avis du 2 mars 2021, la HAS actualise ses recommandations relatives aux facteurs de risque de développer une forme grave de COVID-19 sur la base d'une revue exhaustive de la littérature et de l'analyse de deux études françaises : l'étude Epi-Phare menée par l'Assurance Maladie et l'ANSM, et l'étude du PMSI réalisée par le département d'information médicale de Bordeaux. Ces études permettent de confirmer que l'âge est le facteur prépondérant dans la survenue de formes sévères et de décès liés au COVID-19. Si l'âge joue un rôle majeur, la présence de certaines comorbidités est également un facteur de risque de formes graves et de décès, même si leur impact est moindre :

Le diabète (de type 1 et de type 2), ; pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes ; **l'obésité** (IMC > 30 kg/m²), ce risque augmente avec l'IMC (IMC > 40 kg/m²) et pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ; **les cancers** en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie, les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ; **la BPCO**, **l'insuffisance respiratoire**, **l'insuffisance cardiaque** et **l'hypertension artérielle compliquée**.

En complément des comorbidités à haut risque de décès, la HAS ajoute les quatre pathologies suivantes : **les maladies hépatiques chroniques** et en particulier la cirrhose, **les troubles psychiatriques**, **la démence**, **les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral**.

Enfin, parmi les comorbidités déjà identifiées, la HAS identifie des pathologies à très haut risque de décès, justifiant une priorisation de la vaccination quel que soit l'âge : des **personnes atteintes de trisomie 21**, des **personnes ayant reçu une transplantation d'organe**, des **insuffisants rénaux dialysés**.

La Figure suivante présente les risques d'hospitalisation et de décès par classe d'âge et par sexe (échelle logarithmique) (Lapidus et al, Infect Dis Now, 2021). Si le risque d'hospitalisation est majeur (>10%) pour les plus de 70 ans, il n'est pas négligeable pour les classes d'âge les plus jeunes, de l'ordre de 0.5% pour les 20-29 ans, et de 1% pour les 40-49 ans. Les hommes sont plus à risque de formes graves que les femmes.



ANNEXE 3 – TRAITEMENTS PRECOCES DES PERSONNES A HAUT RISQUE : UN CHALLENGE OPERATIONNEL

Le traitement des formes sévères et graves associés à une réaction inflammatoire inappropriée a beaucoup progressé depuis le printemps 2020 avec une optimisation de la prise en charge avant réanimation, l'utilisation des corticoïdes et des anti-récepteurs de l'IL-6

Les traitements dirigés contre le virus lui-même (antiviral direct) se sont avérés jusqu'à présent décevants. Depuis quelques semaines, l'idée de pouvoir traiter précocement des patients à haut risque d'évolution vers des formes sévères et graves a été relancée par l'arrivée à des phases avancées d'évaluation de nouvelles molécules.

Cette approche de traitement très précoce (si possible avant J4-J5 des premiers signes cliniques) vient ajouter la notion de « Traiter » au triptyque « Tester, Tracer, Isoler ». Elle est donc complexe à mettre en œuvre et nécessite un effort d'information pour les patients et les professionnels de santé, avec un rôle majeur de la CNAM pour la transmission très rapide du diagnostic.

Trois options thérapeutiques sont actuellement disponibles en cours d'évaluation selon des modalités diverses : Le β -interféron, les anticorps monoclonaux anti-COVID et le sérum de convalescents. Pour l'instant, il n'existe pas de médicament utilisable par voie orale (en comprimé), ce qui évidemment simplifierait beaucoup la prise en charge.

1. Interféron- β

Le COVID-19 est associé à une réponse immunitaire par interféron de type I (IFN-I) insuffisante et retardée en particulier dans les formes sévères. Cette faible réponse IFN-I lors de l'infection à SARS-CoV-2 est la conséquence de multiples mécanismes de contournement mis en place par le virus, par la capacité de plusieurs protéines virales soit à inhiber la production d'IFN-I, soit à perturber son action cellulaire. Le corollaire de cette réponse IFN-I déficiente est la survenue d'une réponse inflammatoire et d'une activation du complément C1 inappropriée et délétère qui s'inscrit dans un contexte de réplication non contrôlée du SARS-CoV-2. La compensation de ce déficit pourrait donc réduire le risque de développer une forme sévère de COVID-19.

Cette hypothèse est corroborée par la constatation d'une réponse IFN-I retardée ou affaiblie chez des groupes identifiés comme à risque de développer une forme grave de la maladie, tels que les sujets âgés ou obèses.

Par ailleurs, certaines mutations génétiques impactant défavorablement la réponse IFN-I ont également été associées à un risque accru de forme grave de COVID-19. Dans ce contexte, la production d'auto-anticorps anti-IFN-I ciblant essentiellement l'IFN- α a été documentée chez environ 10% des patients ayant une forme sévère de COVID-19 (ils sont quasiment absents

dans les formes légères à modérées). A contrario, la prévalence des auto-anticorps anti-IFN- β semble en revanche beaucoup plus rare. Ainsi, le niveau d'auto-anticorps anti-IFN-I est un facteur indépendant d'une augmentation exponentielle du risque de forme grave de COVID-19 au-delà de l'âge de 65 ans (Casanova JL et Abel L, communication personnelle et Bastard P. et al. JEM 2021 cf infra). En résumé, la physiopathologie des formes graves de la maladie implique un défaut des IFN-au cours des premiers jours de l'infection, du fait d'anomalies génétiques ou de leur phénocopie auto-immune (Casanova JL et Abel L, communication personnelle et Ref Zhang et al MED 2020 cf infra). Une réponse IFN-I trop tardive et/ou prolongée peut au contraire se révéler délétère, particulièrement à la phase de cicatrisation pulmonaire.

Ainsi, l'ensemble des données expérimentales et cliniques disponibles à ce jour suggèrent que la sévérité du COVID-19 est en large partie le résultat d'une réponse IFN-I défailante au niveau de l'épithélium pulmonaire.

Ce rationnel est confirmé par les données précliniques, la classe des IFN-I, incluant l'IFN- β , est connue pour son activité antivirale puissante. In vitro, l'IFN-I possède une activité antivirale plus marquée sur le SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV, avec une EC50 plus basse pour l'IFN- β (0,76 UI/mL) que pour l'IFN- α (1,35 UI/mL) sur SARS-CoV-2. Cette activité antivirale apparaît d'autant plus importante que le traitement est précoce. Elle a été confirmée sur un modèle d'épithélium respiratoire humain reconstitué (pHAE).

Au total, l'IFN- β offre les prérequis d'une option thérapeutique repositionnée dans le COVID-19 à un stade précoce de la maladie.

Deux modes d'administration sont à considérer dans le cadre de son évaluation : l'administration par voie inhalée et l'administration par voie systémique sous-cutanée. L'administration par voie inhalée offre une biodisponibilité favorable au niveau de l'épithélium respiratoire et affranchit d'éventuels effets indésirables. Elle est déployée moyennant une administration quotidienne durant 5 jours. L'administration par voie sous-cutanée d'une forme pégylée (à diffusion prolongée) autorise une administration unique. L'une et l'autre de ces options sont conditionnées par une administration de délai le plus court possible (idéalement de moins de 5 jours) à compter de l'exposition et à fortiori du début de symptômes. Ces deux options sont en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques, parmi lesquels figure l'essai plateforme national ambulatoire COVERAGE-France, dont les participants sont représentés par des patients âgés de plus de 50 ans et ayant des facteurs de risque d'hospitalisation, d'exacerbation ou de sévérité de la maladie. 700 patients doivent être inclus dans chacun des 3 bras (sous-cutané, inhalation, contrôle). Cet essai s'appuie sur un partenariat fort avec la médecine de première ligne.

2. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 ont été évalués à ce jour dans le cadre d'essais cliniques chez les patients hospitalisés d'une part et chez les patients ambulatoires d'autre part.

(i) Patients hospitalisés

Le seul essai clinique publié à ce jour évaluant l'anticorps monoclonal LY-CoV555 (banlanivimab) chez les patients hospitalisés suggère son absence d'efficacité. Un cocktail d'anticorps monoclonaux, casirivimab et imdevimab (Regeneron) est en cours d'évaluation dans l'essai Recovery. Le cocktail d'anticorps AZD7442 (AstraZeneca) va très probablement être évalué dans l'essai franco-européen DisCoVeRy / EU-Response. **L'administration des anticorps monoclonaux antiviraux chez des patients hospitalisés ne semblent donc pas utile même si leur évaluation dans les essais cliniques se poursuit.**

(i) Patients ambulatoires

L'évaluation des anticorps monoclonaux antiviraux cible actuellement les patients ambulatoires ce qui est cohérent avec le fait qu'un traitement antiviral est en général plus efficace lorsqu'il est donné tôt dans le cours de la maladie, soit avant l'apparition de signes cliniques justifiant l'hospitalisation.

Un essai randomisé de recherche de dose, qui a évalué le bamlanivimab (3 posologies différentes) contre placebo chez 452 patients ambulatoires, montre que la posologie intermédiaire de cette molécule est efficace pour diminuer la charge virale même si cette baisse est faible. Dans cette étude, 1.6% des patients sous bamlanivimab (n=5/309) vs. 6.3% des patients sous placebo (n=9/143) ont nécessité une hospitalisation. Chez les patients de plus de 65 ans ou avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 35, 4% des patients sous bamlanivimab (n=4/95) vs. 15% des patients sous placebo (n=7/48) ont nécessité une hospitalisation.

Les résultats d'un autre essai randomisé contre placebo, de phase 2/3 a été publié sur le bamlanivimab, seul ou en association avec etesevimab, chez 577 patients ambulatoires. Seule l'association bamlanivimab/etesevimab était efficace pour diminuer la charge virale par rapport à un placebo (4). **Dans cette étude 0.9% des patients sous bamlanivimab/etesevimab vs. 5.8% des patients sous placebo ont évolué vers une hospitalisation. Chez les patients de plus de 65 ans ou BMI > 35, 0% des patients sous bamlanivimab/etesevimab (n=31) vs. 13.5% des patients sous placebo (n=52) ont évolué vers une hospitalisation.**

Il faut toutefois noter le faible nombre de patients à haut risque d'évolution vers une forme grave de la maladie dans ces études.

Une autre étude a été publiée sur le cocktail REGN-COV2, casirivimab et imdevimab, chez les 275 patients ambulatoires avec COVID-19 bénin ou modéré, et qui a montré une réduction de la charge virale avec les deux doses de cette molécule à la phase précoce.

(ii) Une nouvelle stratégie « Test & Treat »

En cas de disponibilité de ces traitements à large échelle, il est possible d'envisager une stratégie nouvelle de prise en charge des patients à risque d'évolution vers une forme grave en couplant le test positif à un traitement précoce et ambulatoire d'une perfusion par anticorps monoclonaux (STRATEGIE TEST AND TREAT).

L'objectif de cette prise en charge au stade ambulatoire est de diminuer, chez des personnes infectées par le COVID-19 et à risque de progression vers les formes sévères, la morbi-mortalité de la maladie et la pression sur le système hospitalier. Pour mettre en place cette stratégie, la proportion des personnes diagnostiquées rapidement (moins de 5 jours après le début des symptômes) doit être encore améliorée.

Pour mettre en place cette stratégie un certain nombre de questions majeures restent à résoudre.

Questions majeures à résoudre :

- En raison du faible nombre d'études publiées, les autorisations de mise sur le marché de ces anticorps monoclonaux sont insuffisantes actuellement pour permettre une telle stratégie à grande échelle. Des anticorps monoclonaux ont reçu une Emergency Use Authorization (EUA) de la FDA aux Etats Unis. L'ANSM a donné une autorisation temporaire d'utilisation au bamlanivimab en monothérapie dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes. Cependant compte tenu du peu de données disponibles et du risque d'émergence des mutations de résistance sous cette monothérapie, l'indication est pour le moment restreinte et très encadrée : chez une population ciblée, avec un suivi rapproché sur le plan virologique et en hospitalisation. L'arrivée prochaine des bi-thérapies pourrait permettre d'élargir l'utilisation de la famille des anticorps monoclonaux. Les ATU pour les bithérapies bamlanivimab et etesevimab ou casirivimab et imdevimab sont imminentes.
- La question de l'efficacité ou non des anticorps monoclonaux sur les nouveaux variants est une question cruciale. Les premières études disponibles *in vitro* indiquent le maintien d'activité du bamlanivimab sur le variant UK, mais une diminution significative, voire une perte d'activité de cette molécule, sur le variant SA, et le variant BR. Pour la combinaison casirivimab et imdevimab seul imdevimab semble rester actif sur les variants SA et BR avec une activité diminuée. Les résultats à ce jour montrent une efficacité d'un certain nombre de cocktails sur l'ensemble des variants même si ces données doivent être confirmées (**Cocktail AstraZeneca (AZD7442)**).
- Les anticorps monoclonaux, notamment les monothérapies, peuvent aussi **sélectionner des mutations de résistances *de novo***. Il faut donc monitorer ces patients

et détecter la survenue des mutations de sélection, ce qui complique la logistique de la mise en place de ces stratégies dont l'efficacité repose sur la rapidité de mise en œuvre et donc sa simplicité.

- Le potentiel de production des anticorps monoclonaux est probablement le facteur limitant majeur pour la stratégie TEST AND TREAT. Il semble que les problèmes de production soient plus importants avec les cocktails qu'avec les monothérapies.
- Ces traitements se font sous forme d'injection IV en une seule fois en 1 à 2 heures. Il faut donc anticiper l'organisation de cette stratégie dans les structures de soins primaires ou à domicile. Une implication forte de la médecine ambulatoire et des pharmacies non hospitalières est primordiale pour la réussite de cette stratégie. Des recherches sont en cours afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une administration sous-cutanée de ces traitements.

De nouvelles données sur les anticorps monoclonaux viennent d'être présentées à un congrès international. En particulier, un essai clinique randomisé de phase 3, porte sur l'utilisation de bithérapie bamlanivimab/étesevimab des laboratoires Eli Lilly chez 1 035 patients à haut risque, atteints de COVID-19 léger à modéré traités précocement. Les résultats de cette étude qui n'est pas encore publiée montrent que la bithérapie bamlanivimab/étesevimab permettent de réduire de 70% le risque d'hospitalisation et de décès (11/518 hospitalisation ou décès dans le bras bithérapie vs. 36/517 dans le bras placebo).

3. Plasma de convalescents

Comme les anticorps monoclonaux, le plasma de convalescents a été évalué dans le cadre d'essais cliniques chez les patients hospitalisés et chez les patients ambulatoires.

Chez les patients hospitalisés, l'essai le plus recevable méthodologiquement est un essai argentin randomisé en double aveugle contre placebo incluant 228 patients oxygénorequérants mais non ventilés. Il conclue à l'absence de différence au 30^{ème} jour entre le groupe « plasma convalescent » (Simonovich NEJM). Ces résultats vont dans le même sens que d'autres essais randomisés publiés précédemment avec des méthodologies moins rigoureuses et aussi dans le même sens que les résultats préliminaires de Recovery qui ont conduit à arrêter le bras plasma de convalescents mi-janvier 2021.

Chez les patients en ambulatoire, on dispose des résultats d'un autre essai randomisé en double aveugle contre placebo chez les patients de plus de 64 ans avec au moins une comorbidité ou de plus de 75 ans avec ou sans comorbidité. Les patients recevaient dans les 72 heures suivant le début des symptômes une transfusion de 250 mL de plasma de convalescents, avec un titre d'anticorps neutralisants IgG d'au-moins 1/1000, ou un placebo. Dans la population en intention de traiter, le critère de jugement principal (progression vers

une maladie grave au cours du suivi) s'est produit chez 16% (13 patients sur 80) et 31% (25 patients sur 80) des patients ayant reçu respectivement du plasma de convalescents et un placebo (RR 0.52 – IC95% 0.29 – 0.94). Dans cet essai, la perfusion précoce de plasma de convalescents avec un titre élevé d'anticorps est donc associée à une réduction du risque d'évolution vers une forme grave (Libster N Engl J Med 2021).

Sérum de convalescents et vaccination

Stamatatos *et al.* ont comparé l'activité neutralisante de dix plasmas de convalescents avant et après une seule injection de vaccin à ARNm. Comparée à l'activité neutralisante des plasmas de convalescents avant vaccination, celle après vaccination est multipliée par 1 000 malgré un titre d'anticorps qui n'a pas augmenté.

Comme proposé avec les anticorps monoclonaux, l'utilisation de plasmas de convalescents pourraient être envisagée dans une stratégie de Test and Treat chez les patients ambulatoires pris en charge précocement et à risque d'évolution vers une forme grave avec un objectif de diminuer le recours aux hospitalisations. Les données semblent toutefois encore trop préliminaires pour pouvoir proposer ce traitement en dehors des essais thérapeutiques, à soutenir.

ANNEXE 4 – COVID LONG

La persistance des symptômes ou le développement de nouveaux symptômes après la phase aiguë du COVID-19 est un problème de santé publique/un phénomène rapporté partout dans le monde mais dont on ne connaît pas la prévalence. Le lien de causalité entre les symptômes et l'infection au SARS-Cov2 n'est toutefois pas définitivement établi. Des études épidémiologiques comparatives (patients avec antécédent de COVID et patients sans antécédent de COVID) en population générale sont en cours. Ces symptômes parfois invalidants sont cependant bien réels et nécessitent une prise en charge adaptée.

« Long-COVID » (contraction de long-term Covid illness) décrit généralement (il n'existe pas actuellement de définition consensuelle) les personnes atteintes de COVID-19 qui présentent des symptômes pendant plus de 28 jours après le diagnostic du COVID-19. Les symptômes, survenant volontiers chez des patients ayant souffert d'une maladie initialement « légère », sont aussi résolument hétérogènes que ceux observés dans le COVID-19 aiguë et peuvent être constants, fluctuer ou apparaître et être remplacés par d'autres symptômes. La physiopathologie de cette entité ou de ces entités est inconnue à ce jour.

En l'absence de définition claire, la Haute Autorité de Santé a décidé de ne pas utiliser cette dénomination et préfère la notion de symptômes prolongés après un COVID-19.

a. Quelle proportion de patients, quels symptômes et quels facteurs de risque ?

La littérature scientifique actuelle ne permet pas de déterminer le réel impact de ces symptômes sur la qualité de vie, la vie affective, le retour au travail ou encore, la consommation de soin. Dans l'étude LIFEN déjà évoquée, les répondants symptomatiques au moment de l'enquête estimaient pour **69% d'entre eux que les symptômes persistants avaient un impact sur la vie de tous les jours**. Ce pourcentage élevé est possiblement lié au fait que les patients interrogés, bien que n'ayant pas été hospitalisés, étaient des patients très symptomatiques ayant éprouvé le besoin de consulter à la phase aiguë de la maladie.

Une étude française portant sur 1841 patients ambulatoires, non encore publiée (LIFEN), a retrouvé que **40% de ces patients se plaignaient encore de symptômes à 5 mois de leur infection**. Dans cette étude les symptômes les plus fréquents étaient la fatigue (52,9%), une dyspnée (42,9%), des palpitations/une tachycardie (41,4%) des maux de tête (41,2%), des troubles cognitifs (37,1%), une anosmie/une dysgueusie (30%), des myalgies/des arthralgies (25,7%), différents troubles neurologiques (24,3%). Dans la cohorte française de patients hospitalisés pour la phase initiale du COVID-19, 60% des patients ont au moins un symptôme à 6 mois du début des symptômes et 24% au moins 3 symptômes. Les 3 symptômes les plus fréquents étaient, par ordre décroissant, la fatigue, la dyspnée et les douleurs articulaires (Ghosn Jade et al.).

b. Impact des symptômes persistants

La littérature scientifique actuelle ne permet pas de déterminer le réel impact de ces symptômes sur la qualité de vie, la vie affective, le retour au travail ou encore, la consommation de soin. Dans l'étude LIFEN déjà évoquée, les répondants symptomatiques au moment de l'enquête estimaient pour **69% d'entre eux que les symptômes persistants avaient un impact sur la vie de tous les jours**. Ce pourcentage élevé est possiblement lié au fait que les patients interrogés, bien que n'ayant pas été hospitalisés, étaient des patients très symptomatiques ayant éprouvés le besoin de consulter à la phase aigüe de la maladie.

c. Recommandations actuelles pour la prise en charge

Le caractère poly-symptomatologique et fluctuant de ces manifestations cliniques, dont on ne connaît pas encore les facteurs de risque de survenue, génère des interrogations et des inquiétudes pour les patients et les cliniciens. Une démarche pragmatique, rationnelle et scientifique de prise en charge de ces patients, dans le cadre d'une décision médicale partagée, pouvant être multidisciplinaire est nécessaire.

La prise en charge de ces symptômes peut être réalisée en soins de santé primaires dans la grande majorité des cas. Un certain nombre d'examens complémentaires peuvent être utiles. L'escalade des prescriptions d'examens complémentaires non pertinents est à éviter.

Dans une réponse rapide mise en ligne le 12 février 2021 la HAS présente les stratégies de premier recours et des fiches techniques associées permettent de proposer les explorations cliniques et paracliniques nécessaires selon les atteintes d'organe et/ou les symptômes présentés. Elles permettent également d'identifier les situations d'urgence et les situations qui nécessitent un recours spécialisé.

La recherche doit absolument mieux caractériser cette nouvelle entité/ces nouvelles entités. Elle devra aussi s'appliquer à évaluer l'efficacité des différentes modalités de prise en charge. En attendant, la multiplicité des symptômes parfois retrouvés chez un même patient nécessite une approche holistique de la gestion des COVID à long terme. Actuellement, bien que de nombreuses personnes atteintes d'un COVID long soient prises en charge dans des structures de soins primaires, d'autres auront besoin d'une prise en charge beaucoup plus spécialisée et notamment en médecine de réadaptation lorsqu'elle est indiquée. Dans les deux cas, le système de soin doit anticiper de toute urgence ce problème de santé publique afin de garantir que les patients atteints de long-COVID pourront bénéficier d'une prise en charge précoce et adaptée.

Les associations de patients atteints de COVID long qui sont nées ou qui sont en train de naître doivent être reconnues et impliquées non seulement dans la caractérisation de ce syndrome COVID long mais aussi dans la prise en charge des patients.

ANNEXE 5 – SOUFFRANCE MENTALE

L'impact psychologique et psychiatrique du COVID-19 est aujourd'hui documenté sur le plan épidémiologique. Un continuum peut être observé entre des manifestations cliniques légères (*détresse émotionnelle*) et l'émergence ou l'aggravation de pathologies psychiatriques avérées, relevant de soins psychiatriques. Avec des niveaux de prévalence inégaux, les principales manifestations rapportées dans la littérature scientifique sont les symptômes anxieux et dépressifs, les idées suicidaires, les conduites addictives, les troubles du sommeil, les symptômes de stress aigu et post-traumatique. D'après les données récentes de Santé Publique France (SPF), la santé mentale des Français s'est dégradée, avec des niveaux élevés depuis novembre 2020 de **symptômes anxieux** (22,7% vs 13,5% en 2017), **dépressifs** (22,7% vs 10% en 2017) et de **troubles du sommeil** (60% vs 49% en 2017) (Covi Prev SPF, 2021).

Il est essentiel de comprendre les déterminants d'un tel impact psychologique et psychiatrique du COVID-19. Ces déterminants sont liés à la fois à l'infection par le COVID-19 et aux mesures mises en place. Certaines populations semblent particulièrement à risque de développer des symptômes psychiatriques : les patients infectés par le COVID-19, les patients souffrant déjà de pathologies psychiatriques ou de conduites addictives avant la pandémie, les personnes âgées, les sujets jeunes et les soignants. Deux facteurs précipitants sont constamment retrouvés : la **précarité économique** et l'**isolement social**, lui-même aggravé par les mesures de restriction pour lutter contre la pandémie. In fine, l'épidémie met particulièrement sous tension la psychiatrie en France, déjà confrontée à des difficultés majeures, et notamment en pédopsychiatrie (saturation du système de soins, manque de capacités de lits d'hospitalisation, problème de démographie médicale, sous-universitarisation, etc.).

a. Risque suicidaire

Les données nationales ne rapportent **pas d'augmentation des passages à l'acte suicidaire en 2020** (SPF), voire même notent une diminution de 5 à 15% des hospitalisations pour tentatives de suicide pour toutes les tranches d'âge, à l'exception des personnes âgées, par rapport à l'année 2019 (Jollant et al., in press). **Il faut toutefois rester prudent** et observer attentivement l'évolution de ce risque, notamment chez les personnes âgées et les adolescents/jeunes adultes. En effet, ces tranches d'âge, la précarité socio-économique, l'isolement social et les symptômes émergents (symptômes anxieux et dépressifs, addictions) constituent classiquement des facteurs de risque de suicide.

b. Populations à risque

Personnes âgées. L'impact de la pandémie au niveau émotionnel, comportemental et cognitif est indéniable chez les plus de 65 ans, avec des symptômes anxieux et dépressifs. Par ailleurs, la baisse de l'activité physique et la diminution des liens sociaux pourraient précipiter le déclin

cognitif (déficience cognitive légère et conversion en trouble démentiel) (Hempel & Vergallo, 2020). Une aggravation des tableaux psychiatriques préexistants est également constatée.

Enfants, adolescents et jeunes adultes. Les demandes de soins urgents, les passages aux urgences, les indications d'hospitalisation ont entraîné une saturation nette des services hospitaliers de pédopsychiatrie et de pédiatrie à partir du 2^{ème} confinement (novembre 2020), les motifs principaux étant les symptômes anxieux et dépressifs, les idées suicidaires, les troubles du comportement alimentaire et les troubles somatoformes (plaintes somatiques fonctionnelles invalidantes). Par ailleurs, les mesures de confinement ont favorisé l'aggravation ou l'émergence de violences intra-familiales (Gadermann et al., 2021). Les données de SPF montrent (i) une hausse du nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations après passage pour symptômes dépressifs chez les moins de 15 ans, comparativement aux deux années précédentes, (ii) une augmentation du nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations après passage pour **symptômes dépressifs, symptômes anxieux et idées suicidaires** pour les 12-17 ans comparativement aux années précédentes. Ces phénomènes sont constatés depuis la rentrée scolaire 2020 et, de manière plus marquée, depuis novembre 2020. Dans le champ de la petite enfance, on observe également une **augmentation du nombre de demandes de consultations** et des **retards de langage** sont constatés vraisemblablement en lien avec le port du masque des professionnels. Une enquête auprès d'étudiants français rapporte 60% de détresse psychologique, 38% des symptômes anxieux et 20% de symptômes dépressifs (*Observatoire de la vie étudiante/Institut Pasteur et SPF*). L'isolement social (cours en visio depuis octobre) et la précarité économique sont des facteurs de risque bien repérés de telles manifestations.

Dans le champ du handicap, la fermeture des établissements médico-sociaux pendant le 1^{er} confinement a eu des conséquences importantes sur la santé globale, mentale et physique des personnes avec handicap et a engendré un épuisement des aidants qui se traduit aujourd'hui par une appréhension majeure de nouvelles mesures de restriction.

Patients avec pathologies psychiatriques préexistantes. Ils seraient **plus à risque d'infection** par le COVID-19 et de **formes graves** de cette dernière (hospitalisation et décès), indépendamment des troubles somatiques associés (Wang et al., 2021 ; Nemani et al., 2021). **Le risque d'infection par le COVID-19 en cas de pathologie psychiatrique est multipliée par 7** dans une des études, avec une **nette surmortalité**, puisque et 8,5% des patients décèdent en cas d'infection COVID-19 avec pathologie psychiatrique associée, versus 4,7% de décès en cas d'infection COVID-19 sans pathologie psychiatrique associée (Wang et al., 2021). Bien que ces données portent sur des populations nord-américaines avec un système de soins pas tout à fait comparable au système français, une vigilance toute particulière s'impose donc en France chez ces patients comorbides. Les données sont semblables en termes de morbidité et de mortalité, pour les patients présentant des troubles liés à l'usage de substances (Wang et al., 2021).

Patients infectés par le COVID. L'infection par le COVID-19 favoriserait **l'émergence ou l'aggravation de troubles psychiatriques** (Taquet et al., 2021). Les patients présenteraient

une incidence significativement augmentée de diagnostics psychiatriques dans les 90 jours après une infection par le COVID-19, comparativement à d'autres pathologies médicales aiguës (18% de diagnostics psychiatriques, dont 5,8% pour un 1^{er} diagnostic psychiatrique). Sont rapportés dans la littérature des symptômes anxieux, des symptômes dépressifs, des troubles du sommeil, des syndromes de stress post-traumatique, des troubles cognitifs (troubles de la mémoire et de l'attention principalement) et démentiels. Ces tableaux peuvent être des symptômes de COVID long (*cf.* chapitre spécifique) ou des troubles non spécifiques comme il est possible d'en voir chez les patients au décours d'une hospitalisation pour infection grave.

Soignants et aidants. La crise sanitaire impacte fortement les soignants et aidants du fait de la confrontation aux décès répétés, aux enjeux éthiques et émotionnels rencontrés, à l'épuisement professionnel et à la difficulté à demander de l'aide psychologique. Ceux-ci présentent principalement des symptômes anxieux et dépressifs et des syndromes de stress post-traumatiques (El-Hage et al., 2020). L'état psychologique et la santé mentale de ces populations particulièrement exposées méritent par conséquence une vigilance spécifique.

ANNEXE 6 – PRELEVEMENTS SALIVAIRES – TESTS VIROLOGIQUES

Les études réalisées au cours de la fin d'année 2020 ont permis de conforter les aspects méthodologiques et techniques pour utiliser les prélèvements salivaires dans de bonnes conditions. Les études SALICOV et COVISAL ont permis de lever les derniers écueils, montrant les atouts et limites de ce type de prélèvement. Cette difficulté levée, il est possible d'envisager des enquêtes à large échelle pour réaliser des surveillances en population à l'aide de prélèvements itératifs, avec une bonne sensibilité, et une excellente acceptabilité pour de multiples prélèvements.

Pour l'instant cette détection doit être couplée à un test RT-PCR pour avoir une sensibilité équivalente à celle du prélèvement nasopharyngé (85% de sensibilité vs 95% pour le prélèvement nasopharyngé). Toutefois, deux verrous techniques sont aussi en passe d'être levés : les tests antigéniques sur salive (en cours d'évaluation) et la possibilité de faire des tests de criblage en très grande quantité par une technique de LAMPseq, permettant en théorie de faire plus de 50 000 analyses en quelques heures en utilisant les plateformes de séquençage Illumina. Ces capacités de cribles rapides (TAG salive) et à grande échelle, peut permettre de renforcer les stratégies de dépistage de masse (ou en tout cas sur de larges populations), et de fait améliorer le suivi des clusters, mais aussi le suivi en milieu scolaire.

En perspective, l'utilisation des prélèvements salivaire ouvre à très court terme la possibilité de réaliser des auto-prélèvements, et à assez court terme, la **réalisation d'autotests** simplifiés dès lors que les tests antigéniques adaptés à la salive pourront être validés.

Dans cette période difficile des prochaines semaines, en particulier dans les régions les plus touchées, il faut envisager une **large utilisation des tests virologiques** :

- Dans une stratégie de diagnostic précoce suivi éventuellement d'un traitement précoce.
- Dans une stratégie de dépistage de certaines populations en particulier au niveau des écoles et universités.

ANNEXE 7 – LES VARIANTS

Variant UK

Lignée : B.1.1.7

Variant : 20I/501Y.V1

Substitution RBD : N501Y

Variant SA

Lignée : B.1.351

Variant : 20H/501Y.V2

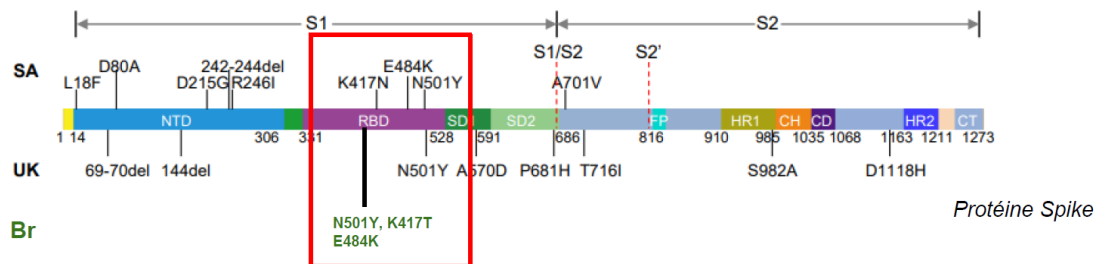
Substitutions RBD : N501Y,
K417N, E484K

Variant BR

Lignée : P.1 ou B.1.1.248

Variant : 20J/501Y.V3

Substitutions RBD : N501Y,
K417T, E484K



I. Variant UK (variant B.1.1.7 dit « britannique »)

Le 20 septembre 2020, le premier cas d'infection avec le variant UK a été observé dans le Kent. Il s'agissait d'un virus présentant de multiples mutations (23) dans différentes régions du génome viral, correspondant à une évolution très importante du génome viral. Une de ces mutations, N501Y, serait associée à une **transmissibilité plus importante du virus** (Gu et al, Science, 2020). Cette émergence a été imputée à une infection chronique chez un patient immunodéprimé. Ce virus a circulé de manière restreinte en Angleterre jusqu'à la fin du mois de novembre, Début décembre 2020, les autorités anglaises ont décrit la progression de la circulation de ce variant, alors que le pays était sous des mesures de confinement. **Plusieurs travaux alertent sur la forte capacité de transmission du variant UK (+50 à 70%), en comparaison des lignages européens qui circulaient alors de manière majoritaire** (Volz, preprint, 2020).

Mi-décembre 2020, le virus était détecté en Irlande et fin décembre au Portugal. Rapidement, les pays Européens ont fait des investigations afin d'analyser le niveau de circulation du virus. Il a été montré que ce virus pouvait représenter plus de 20% des cas en Irlande et Portugal, avec un accroissement de 30 à 80% par semaine en fonction des pays. En France, la première détection date du 13 décembre 2020. En fin d'année 2020, une centaine de variants étaient détectés. Les enquêtes Flash de début janvier et les méthodes de criblage utilisées à compter de fin janvier ont permis de surveiller la circulation du variant, et de vérifier qu'au 1^{er} mars, **le variant UK représentait plus de 50% des cas diagnostiqués en France métropolitaine**.

A l'échelle mondiale, le variant UK a diffusé dans 94 pays, essentiellement en Europe. Outre en Grande Bretagne, **il représente aujourd'hui la majorité des virus détectés dans la plupart**

des pays européens. Il est maintenant installé dans de nombreux pays où il circule de façon épidémique.

Dans un avis du 22 décembre 2020, complété par un avis du 12 janvier 2021, le Conseil scientifique a alerté les autorités sur la **transmissibilité accrue du variant UK**, en s'appuyant sur des éléments scientifiques solides fournis par plusieurs équipes britanniques qui sont parmi les leaders mondiaux de leurs disciplines. **Les données de surveillance françaises nous permettent aujourd'hui d'estimer que le variant UK est entre 52% et 69% plus transmissible que le virus historique sur le territoire français (Gaymard et al, Eurosurveillance, 2021).**

Deux études récentes au Royaume-Uni (Davies et al, medRxiv, 2021 et Challen et al, medRxiv, 2021) montrent une létalité plus élevée par rapport au virus historique.

En France, début mars 2021, le variant UK est dominant et se situe à un niveau de 70% avec quelques différences régionales.

II. Variant SA (variant B.1.351 dit « sud-africain »)

Le variant B.1.351 a émergé dans la région du Cap en Afrique du Sud lors du début de la seconde vague en Octobre 2020 (Tegally, preprint, 2020). Le mécanisme ayant conduit à son émergence reste inconnu, mais il est possible que, comme pour le variant UK, il soit apparu après une infection chronique chez une personne immunodéprimée, ou qu'il s'agisse d'une émergence liée à un phénomène d'échappement immunitaire dans une zone à forte prévalence de l'infection (Hsiao et al. *NICD COVID-19 Special Public Health Surveill Bull*, 2020). La première détection du virus présentant le profil de mutation associant des mutations **facilitant la transmission (501Y) et l'échappement immunitaire (484K et 417N)** date du 14 octobre 2020. La circulation de ce virus a entraîné une seconde vague plus importante que la première.

Le virus a diffusé progressivement en Afrique, par continuité avec l'Afrique du Sud, et des cas d'importation ont été rapidement rapportée en Europe en Asie et en Amérique du Nord. A ce jour, 48 pays rapportent des cas d'infection avec ce virus.

En Europe, il a été noté **des clusters parfois assez actifs** avec ce variant, en particulier en Autriche et en Italie (provinces du Tyrol), en Belgique (Ostende) et aux Pays Bas. Il convient de noter que ces clusters ont été au moins partiellement résolus, soit par renforcement des mesures barrières, soit du fait de la co-circulation des virus B.1.351 et B.1.1.7. Lors de la co-circulation de ces deux virus, il semble que le variant UK ait un avantage et entraîne la réduction du nombre de cas lié au variant SA.

En France, ce variant a été détecté de manière majoritaire en Moselle (54.3%) et à plus de 30% dans le Grand Est. Dans cette zone, il est en compétition avec le variant UK. Ce virus est aussi détecté **en Océan Indien** (Mayotte et la Réunion), ou il est détecté chez plus de 50% des

personnes diagnostiquées, et aussi responsable d'une très forte reprise épidémique. Il est intéressant de noter que le pourcentage du variant SA commence à diminuer à Mayotte avec une baisse de l'incidence, alors même qu'il n'est pas remplacé par le variant UK.

III. Variant BR (variant B.1.1.28 dit « brésilien »)

Le variant BR a été détecté chez un touriste Japonais au retour d'un voyage au Brésil le 2 janvier 2021 (Fujino T et al, Emerg Infect Dis, 2021). Les investigations ont montré que ce virus présentait aussi de nombreuses mutations (12), donc certaines (484K) pouvaient entraîner un **échappement immunitaire**. Lors de l'investigation de ces premiers cas, il a été identifié l'émergence d'un virus similaire au virus isolé chez le touriste dans la ville de Manaus, ville qui avait déjà subi une circulation très intense des SARS-CoV-2. Les premiers cas rapportés datent de décembre 2020. Actuellement, une vingtaine de pays ont rapporté des cas, dont 9 en Europe (voir carte P1 ci-dessous). La diffusion de ce virus reste marginale en comparaison des deux autres variants, l'Italie est la plus touchée. En France, au 3 mars 2021, le CNR a rapporté un total de 10 cas en France métropolitaine (soit 0,4% des virus détectés semaine 7), et 1 cas en Guyane.

IV. Autres variants suivis (USA et France)

D'autres variants ou lignages sont observés. Ils présentent pour certains des caractéristiques communes avec les 3 variants les plus importants décrits ci-dessus. Les mutations les plus surveillées sont celles qui peuvent entraîner une augmentation significative du potentiel de transmission (501Y) et celles qui peuvent entraîner un échappement immunitaire, pouvant conduire à une réduction de l'efficacité vaccinale (484K, 417N, del 242-244). A noter parmi les virus surveillés un variant français (A27) qui présente les mutations 501Y et 452R favorisant la transmission et qui représente aujourd'hui près de 6% des virus détectés en France métropolitaine, mais aussi présent à Mayotte, ainsi que le variant B1.526 de New-York qui présente la mutation 484K et qui a une prévalence très élevée au niveau de la côte est des USA, dans des zones qui avaient été préalablement fortement touchées par les virus des lignages antérieurs. Ces deux virus ont été retrouvés respectivement en Europe (Slovénie et Belgique) pour le virus A.27, et dans 5 pays dont l'Irlande et l'Ile de St Martin aux Antilles pour le virus B1.526. L'existence de ces nouveaux variants confirme l'intérêt des techniques de séquençage.

V. Signification des variants

Des similitudes et différences sont observées entre ces virus :

- En termes de modification similaire, ils présentent tous une mutation en position 501 (N501Y) qui entraîne une augmentation de la transmissibilité.
- En revanche, seuls les variants SA et BR présentent en plus la mutation en position 484 (E484K) qui entraîne un échappement immunitaire significatif, notamment lorsqu'elle

est associée à d'autres modifications de la protéine S (exemple, une modification en 417, ou des délétions dans la partie N terminale de la protéine S).

Il est intéressant d'observer que cette évolution virale survient de manière quasi simultanée dans différentes régions de la planète. Par analogie avec d'autres virus et de situations antérieures, il est possible d'échafauder l'hypothèse que ces virus subissent une pression de sélection immunitaire qui entraîne, en l'absence d'évolution virale, une baisse significative des possibilités de transmission. De ce fait, le virus développe des stratégies évolutives permettant de restaurer un potentiel de diffusion. Cette évolution cible notamment la protéine Spike, car elle a un rôle majeur tant pour l'infectivité des virus (attachement au récepteur cellulaire ACE2), en augmentant sa capacité de transmission (induit par la mutation 501 notamment), ou en modifiant les caractéristiques antigéniques de la protéine S (la protéine ciblée par les anticorps neutralisants) en développant des variants d'échappement. Ce qui est intéressant est de voir que les variants observés développent tous la même stratégie évolutive. Cela peut signifier deux choses :

- (i) Que cette évolution ne peut survenir que dans un nombre restreint de positions sur la protéine S, ce qui peut conduire l'hypothèse que ce virus risque d'épuiser rapidement l'ensemble des possibilités évolutives, ce qui conduira à terme à un cul-de-sac évolutif, et donc une stabilisation rapide du virus et une absence d'évolution significative ultérieurement, ou seulement à la marge.
- (ii) Que cette évolution présage d'une capacité évolutive sur le plus long terme, avec des nœuds évolutifs (principe de l'évolution épistatique), qui peut entraîner des modifications en permanence, comme observée pour les virus de la grippe. Cette seconde hypothèse semble moins vraisemblable, à la lumière de la stabilité génétique et antigénique des autres beta-coronavirus humain, qui circulent actuellement sans présenter de modifications antigéniques.

Les questions en suspens sont les suivantes :

- (i) Est-ce que dans le contexte européen, la coexistence des variants UK et SA sera possible pour une longue période ?
- (ii) Au contraire, peut-on penser que le variant UK va dominer ce qui constituerait une sorte de « frein virologique » du variant SA ?
- (iii) Enfin, ou l'inverse, et alors le variant SA, porteur de la mutation 484k pourrait devenir dominant en raison de l'échappement immunitaire.

VI. Variant SA et sensibilité aux vaccins et aux anticorps

C'est un point essentiel. Globalement, le variant SA est moins sensible aux vaccins, aux anticorps de sujets déjà infectés, aux anticorps monoclonaux. Cette moindre sensibilité est en soi un problème, de plus elle pourrait favoriser l'apparition de mutants résistants à l'intérieur de la population virale SA.

- **Sensibilité du variant SA aux anticorps neutralisants suite à une première infection**

Le variant SA est très peu sensible in vitro et in vivo aux anticorps neutralisants issus de patients ayant déjà fait un COVID. De très nombreuses 2ème infection par le variant SA ont été observées en Afrique du Sud au cours de ces derniers mois chez des patients ayant déjà fait un COVID.

- **Sensibilité du variant SA aux anticorps monoclonaux**

Les mutations présentes chez les variants sont à l'origine d'une augmentation de l'affinité du virus pour le récepteur des cellules humaines. L'activité de neutralisation des anticorps monoclonaux, qui est un phénomène compétitif, peut se voir réduite face à ces souches avec affinité augmentée pour le récepteur. Par conséquent, la question de l'efficacité ou non des anticorps monoclonaux sur les nouveaux variants se pose. Les premières études disponibles in vitro indiquent le maintien d'activité du bamlanivimab (Eli Lilly) sur le variant UK, mais une diminution significative, voire une perte d'activité de cette molécule sur le variant SA et le BR. Il semble aussi exister une perte d'activité de cocktail bamlanivimab et etesevimab (Eli Lilly) sur ces variants mais aussi de l'anticorps monoclonal de Celtrion qui est une monothérapie. En revanche, les résultats à ce jour montrent une efficacité d'un certain nombre de cocktails sur l'ensemble des variants (casirivimab et imdevimab (Regeneron)) même si ces données doivent être confirmées.

- **Sensibilité du variant SA aux vaccins : une situation évolutive et non consolidée**

Sensibilité conservée aux vaccins mRNA avec une légère diminution de 30% environ (études de séroneutralisation utilisant le sérum de personnes ayant reçu un vaccin ARNm).

Lors des essais cliniques en Afrique du Sud : Sensibilité « conservée » de l'ordre de 50% pour les vaccins Janssen et Novavax, et pour le vaccin Janssen, une protection de 85% contre les formes sévères. Sensibilité probablement diminuée pour le vaccin Astra Zeneca.

VII. Criblage et séquençage

L'apparition des variants a entraîné un besoin de détection rapide de virus présentant des caractéristiques moléculaires (mutations) leur conférant un avantage de diffusion ou d'échappement à la réponse immunitaire. Cette détection est importante pour identifier rapidement les foyers d'émergence de ces virus à potentiel épidémique accru. Pour répondre à cette demande, les laboratoires se sont rapidement équipés de techniques permettant de faire un dépistage rapide de ces variants en utilisant des PCR spécifiques, retrouvant les mutations d'intérêt. Cette stratégie de crible rapide est simple lorsque le nombre de variant à suivre est limité. En revanche, elle devient compliquée lorsque de multiples variants apparaissent, notamment s'ils présentent des caractéristiques communes, rendant ces PCR à une seule cible inopérantes pour effectuer des diagnostics de certitude.

Pour réaliser un suivi précis des variants, il est nécessaire de réaliser le séquençage complet du génome des virus détectés. Cette stratégie de séquençage, si elle n'est focalisée que sur

les virus identifiés comme potentiels variants par les PCR de criblage, va donner une information biaisée sur la réalité de la circulation des différents lignages viraux en France. Pour cela, une approche combinant du séquençage aléatoire en complément du séquençage ciblé permettra de décrire la population des virus circulant en France. Par ailleurs, cela permettra aussi de détecter rapidement de nouveaux variants qui pourraient présenter des profils génétiques échappant aux techniques de criblage par les PCR dites de variants (exemple, variant Français lignage A.27). La stratégie de surveillance proposée par le réseau des laboratoires a été modifiée : la surveillance ne porte plus sur les variants (UK, SA, BR...), mais sur les mutations qui les composent (484K, 501Y...).

Les plateformes de séquençage proposées dans le projet de l'ANRS – SPF pourront répondre à ces besoins de séquençage, permettant de réaliser fin mars le séquençage d'environ 10% des virus détectés en France, avec un délai de réponse de 1 semaine. Cette capacité de réponse se compare favorablement aux capacités affichées par les autres pays européens (nombre de séquences réalisées, et de délai de réponse).

Au total, la capacité diagnostique développée en France, supérieure à 2 millions de tests chaque semaine, accompagnée du développement de tests complémentaires de criblage sur l'ensemble des test PCR positifs, et maintenant de séquençage d'un pourcentage significatif des virus détectés (entre 5 et 10%), donne une vision précise de l'impact épidémique et de la circulation des différents variants et presque en temps réel. Ces outils ouvrent la possibilité d'adapter les réponses et stratégies de contrôle en fonction des situations épidémiques observées, nécessitant parfois des réponses différenciées.

ANNEXE 8 – LES VACCINS

Le Comité d’Orientation de la Stratégie Vaccinale et le Comité Technique des vaccinations de la HAS sont en charge de la réflexion sur la politique vaccinale. Le Conseil scientifique souhaite seulement s’appuyer sur les données récentes concernant la vaccination, qui peuvent avoir des conséquences significatives sur la stratégie générale de la réponse à la crise sanitaire.

1. Nous disposons de trois vaccins approuvés pour être utilisés en France, ceux de Pfizer/BioNTech (ARNm), Moderna (ARNm), et Astra-Zeneca (vecteur viral adénovirus), tous administrés en deux doses. Un quatrième vaccin vient d’être validé au niveau européen et devrait être approuvé prochainement en France, celui de Johnson & Johnson (vecteur viral adénovirus) ne nécessitant qu’une dose.

Tous ces vaccins ont une efficacité estimée entre 70% et 95% pour prévenir les formes cliniques de la maladie. Tous ont une efficacité proche de 95% pour prévenir les formes sévères, dont hospitalisation et décès (voir tableau ci-dessous ; Creech, JAMA, 2021).

Les personnes ayant fait une infection aiguë par le SARS-CoV-2 dans les trois derniers mois n’ont pas besoin d’être vaccinées dans l’immédiat. Les personnes ayant fait une infection documentée plus ancienne par le SARS-CoV-2 peuvent être vaccinés avec une seule dose, quel que soit le vaccin utilisé.

2. Tous ces vaccins semblent conserver la même efficacité contre le variant UK. En revanche, leur efficacité contre les infections causées par le variant SA pourrait être diminuée sur la base des expériences de séroneutralisation qui ont été menées avec des sérums de sujets vaccinés par des vaccins ARNm ou à vecteur viral adénovirus. Quelques vaccins ont été testés contre le variant SA lors des essais en Afrique du Sud, et ont vu leur efficacité contre les formes non sévères diminuée (voir tableau ci-dessous). Il faut noter cependant que le vaccin Johnson & Johnson a conservé une efficacité de 85% contre les formes sévères en Afrique du Sud. Ceci pourrait aussi être le cas pour d’autres vaccins sur la base de résultats préliminaires en modèle animal.
3. Les vaccins ARNm de Pfizer/BioNTech et Moderna sont recommandés pour les sujets de plus de 75 ans, pour les professionnels de santé de plus de 65 ans, et pour les sujets atteints d’une pathologie à haut risque. L’efficacité du vaccin de Pfizer/BioNTech était de 95% chez l’ensemble des sujets de l’essai, et maintenue à 95% chez les plus de 65 ans, mais avec peu de sujets de plus de 75 ans dans l’essai. Le vaccin Moderna a eu une efficacité de 94% chez l’ensemble des sujets de l’essai, et estimée à 86% chez les plus de 65 ans. Les réactions allergiques graves (anaphylaxie) ont été estimées à 4,5 cas par million de doses administrées (sur les 13,8 premiers millions de doses) (Gee, MMWR, 2021). Des lymphadénopathies (bras ou cou) ont été notées chez quelques vaccinés. Des réactions

sans gravité à type de réaction au point d'injection, fièvre, frissons, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires sont fréquemment observées.

Le vaccin d'Astra-Zeneca est recommandé en France pour les professionnels de santé de moins de 65 ans, pour les personnes âgées de 50 à 64 ans avec comorbidités et, de façon récente, pour les personnes âgées de 65 à 74 ans avec comorbidités. Son efficacité de 62% quand la deuxième dose est administrée 6 semaines après la première injection monte à 82% quand la deuxième dose est administrée 12 semaines après l'injection. La recommandation de la HAS est donc d'administrer la deuxième dose 12 semaines après la première dose. Des effets indésirables d'intensité modérée ont été observés : fièvre, fatigue, céphalées, réactions locales. Ces effets sont moins fréquents après l'injection de la seconde dose, et plus fréquemment observés chez des sujets relativement jeunes.

La première et la seconde dose doivent provenir d'un même vaccin puisqu'il n'existe pas, à ce stade, de données sur la possibilité d'interchanger ce vaccin avec un autre vaccin contre le SARS-CoV-2 tels que les vaccins à ARNm. De plus, il est recommandé d'espacer de 14 jours minimum la vaccination contre le SARS-CoV2 et celle par un autre type de vaccin (grippe, méningite...) afin de ne pas diminuer la réponse immunitaire induite par la vaccination. Enfin, compte tenu des données encore limitées concernant ce vaccin sur la transmission du virus SARS-CoV-2, il reste à ce stade nécessaire de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation physique.

4. Le vaccin anti-COVID-19 d'Astra Zeneca se conserve au réfrigérateur, 48h après la première injection prélevée et jusqu'à 6 mois avant ouverture du flacon. Cette facilité de stockage et de conservation rend son utilisation possible en ambulatoire. La HAS, pour simplifier le plus possible l'accès à la vaccination, s'est prononcé en faveur d'un élargissement des compétences vaccinales pour certains professionnels de santé. L'objectif est de diversifier le profil des vaccinateurs, d'augmenter leur nombre et multiplier les lieux de vaccination. Ainsi, en plus des médecins, l'HAS recommande aujourd'hui que les sages-femmes ainsi que les pharmaciens déjà formés à la vaccination et ayant déclaré une activité de vaccination (dans le cadre de la grippe notamment) puissent prescrire et administrer le vaccin Astra Zeneca. Cela leur permettra de prescrire et administrer le vaccin dans un temps unique. Toutefois il est recommandé aux personnes ayant des comorbidités ou étant dans une situation spécifique (grossesse, allaitement, allergies...) ou ayant déjà été atteints par le COVID-19, d'échanger avec leur médecin traitant sur la vaccination. Sur prescription les infirmiers sont habilités à vacciner.

		Efficacité toutes formes cliniques	Efficacité formes sévères	Efficacité variant SA
Pfizer/BioNTech	ARNm 2 doses	95%	89% après une dose	Conservée mais diminuée (séroneutralisation)
Moderna	ARNm 2 doses	94%	100%	Conservée mais diminuée (séroneutralisation)
Astra-Zeneca	Adénovirus 2 doses	82% si doses espacées de 12 semaines	100%	22% Inconnue sur formes sévères
Johnson & Johnson	Adénovirus 1 dose	72%	100%	57% 85% sur formes sévères
Gamaleya	Adénovirus 2 doses	91%	100%	Inconnue
Novavax	Protéine subunitaire	89%	100%	49% Inconnue sur formes sévères

- **Comparaisons internationales : rôle des vaccins sur la transmission**

Israël et la Grande Bretagne font partie des pays ayant vacciné la plus grande fraction de leur population. En Israël, l'efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin de Pfizer/BioNTech a été estimée 14-20 jours après la première dose, et 7 jours et plus après la deuxième dose, à 46% et 92% respectivement pour toute forme d'infection ; 57% et 94% respectivement pour les formes symptomatiques ; 74% et 87% respectivement pour les hospitalisations ; et 62% et 92% pour les formes sévères (Dagan, NEJM, 2021). L'impact de la vaccination de masse s'est rapidement accompagné d'une modification du ratio des >70 ans : < 50 ans faisant une forme grave et nécessitant une respiration artificielle de 7 :1 à 2 :1 entre la mise en route le 20 décembre 2020 du programme national de vaccination, initialement ciblé sur les plus de 70 ans, et le 9 février 2021 (Rinott, MMWR, 2021).

En Angleterre, parmi les personnels soignants testés par RT-PCR tous les 15 jours, l'efficacité vaccinale contre les formes asymptomatiques et symptomatiques de l'infection a été de 72% 21 jours après la première dose de vaccin Pfizer/BioNTech, et 86% 7 jours après la deuxième dose (Hall, preprint, 2021). Ces résultats sont très proches de ceux observés parmi des personnels soignants en Israël où une efficacité vaccinale de 75% a été observée contre toute forme d'infection (Amit, Lancet, 2021).

Ces résultats suggèrent donc non seulement une protection vaccinale contre les formes cliniques de la maladie déjà révélée par les essais cliniques, **mais également contre les infections**, y compris sur le variant UK. Si ces données sont confirmées à ce niveau (-70% voire plus), il s'agit d'un élément majeur à prendre en compte, y compris pour les populations les plus jeunes.

En Grande-Bretagne, les données préliminaires (Lopez Bernal J et coll., preprint, 2021) obtenues lors du déploiement à échelle populationnelle des vaccins de Pfizer/BioNTech et d'Astra-Zeneca témoignent de l'efficacité de ces deux vaccins à un niveau équivalent. Avec le vaccin de Pfizer/BioNTech, l'efficacité du vaccin a atteint 61 % (95 % IC 51-69 %) de 28 à 34 jours après la vaccination, puis a plafonné, en absence d'administration d'une deuxième dose. Avec le vaccin d'Astra-Zeneca, les effets du vaccin ont été observés de 14 à 20 jours après la vaccination, atteignant une efficacité de 60 % (IC 95 % 41-73 %) de 28 à 34 jours et augmentant encore à 73 % (IC 95 % 27-90 %) à partir du 35^e jour. L'étude a aussi montré l'effet protecteur des deux vaccins contre l'hospitalisation 28 à 34 jours après la première injection (85% pour les 18-64 ans, 79% pour les 65-79 ans et 81% pour les plus de 80 ans) et - dans le cas du vaccin de Pfizer/BioNTech - contre la mortalité. Les données d'efficacité du vaccin d'Astra-Zeneca contre la mortalité seront disponible dans les semaines qui viennent. En Ecosse, chez les plus de 80 ans, dont la grande majorité a reçu le vaccin Astra-Zeneca (les autres recevant le vaccin Pfizer/BioNTech), la protection contre l'hospitalisation pour COVID-19 plus de 28 jours après la première dose a été de l'ordre de 77%-81% (Vasileiou et al., preprint, 2021).

ANNEXE 9 – SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN OUTRE-MER

Les situations épidémiques sont fortement contrastées entre les départements et collectivités d'outre-mer et évoluent différemment de celle observée en métropole.

- **Mayotte**

La situation reste préoccupante avec un taux d'incidence 391/100 000 habitants au 7 mars 2021 après avoir dépassé les 800 en février, un taux d'occupation des lits en réanimation à date de 78%, et un variant SA majoritaire depuis un mois alors que le variant UK reste très minoritaire. Le contrôle à l'entrée est clairement limité du fait d'arrivées non contrôlées à partir des Comores par voie maritime.

La situation sanitaire très dégradée a obligé les autorités à instaurer un confinement depuis le 5 février 2021. L'amélioration récente et relative s'accompagne d'une baisse en pourcentage du variant SA, qui ne parait pas être remplacé par le variant UK.

- **La Réunion**

L'incidence y augmente depuis plusieurs semaines et atteint 125/100 000 habitants, le taux d'occupation des lits en réanimation est à 49%, et le variant SA y est déjà fortement présent (60%). L'arrivée par voie aérienne n'est autorisée que sur motif impérieux et est complétée par une septaine et un test PCR en sortie, les deux n'étant pas contrôlés strictement. Un couvre-feu a été instauré de 22h, puis étendu à partir de 18h, à 5h début mars.

- **Guyane**

La situation sanitaire s'y améliore depuis plusieurs semaines et l'incidence est descendue à 21/100 000 habitants au 7 mars 2021 mais des premiers cas de **variant BR (variant B.1.1.28 dit « brésilien »)** ont été identifiés depuis plusieurs semaines. Le contrôle à l'entrée est clairement limité du fait d'arrivées non contrôlées à partir du Brésil par voie terrestre. Un couvre-feu est en vigueur et son horaire de début a été fixé depuis janvier à 19h ou 22h selon les communes. Les rassemblements de plus de 6 personnes sont interdits. Les restaurants ferment en fonction du couvre-feu.

- **Antilles**

Les situations sanitaires étaient stables juste mi-février aux Antilles mais les incidences augmentent depuis fortement en 121 en Guadeloupe et plus lentement en Martinique (35), à Saint Martin (71) et à Saint Barthelemy (602) au 7 mars 2021. Le variant UK y est en nette augmentation. L'arrivée par voie aérienne n'est autorisée que sur motif impérieux et est

complétée par une semaine et un test PCR en sortie, les deux n'étant pas contrôlés strictement.

Les mesures de restriction étaient limitées à une interdiction de rassemblements de plus de 6 personnes, une fermeture des restaurants à minuit et une fermeture des bars et discothèques.

La Guadeloupe a instauré un couvre-feu à partir du 7 mars 2021 du fait de l'augmentation importante de l'incidence ces dernières semaines et de l'augmentation de la proportion de variant UK maintenant fortement majoritaire.

- **Polynésie française, Nouvelle Calédonie, Saint Pierre et Miquelon et Wallis et Futuna**

Les situations sanitaires y sont maîtrisées avec un contrôle très strict à l'arrivée autorisée uniquement sur motif impérieux et assortie d'une semaine ou quatorzaine et d'un test PCR très contrôlés. Les restrictions étaient peu nombreuses sur ces territoires (couvre-feu à 21h en Polynésie et fermeture des bars à Tahiti) jusqu'au 8 mars où la Nouvelle Calédonie et Wallis et Futuna ont instauré un confinement du fait de la découverte de cas locaux.

ANNEXE 10 – APPROCHES EUROPEENNES

Dans les **pays frontaliers** de la France, de nombreuses **mesures** restrictives de lutte contre l'épidémie de COVID-19 sont **adaptées aux données épidémiologiques régionales et locales**. C'est le cas en Espagne, en Italie ou encore en Allemagne.

Espagne : des fermetures périmétrales et des décisions régionales

Depuis le 25 octobre 2020, l'Espagne est revenue à un état d'alerte en vertu d'un décret² actuellement en vigueur jusqu'au 9 mai 2021. Dans la péninsule ibérique, les communautés autonomes (CC.AA.) peuvent **mettre en place et moduler** de nombreuses mesures de lutte contre l'épidémie, comme l'**instauration ou la levée de confinements périmétraux**³, les **horaires des couvre-feux**, la **limitation des rassemblements sociaux** (tant dans l'espace public que privé) ainsi que la fermeture totale ou partielle des **bars, restaurants et commerces non essentiels** (en définissant les horaires et jours d'ouverture, en spécifiant les jauges de capacité maximale ou encore en différenciant les règles entre l'intérieur des établissements et les terrasses). En revanche, les CC.AA. ne peuvent imposer légalement de confinement à domicile des individus ou faire débiter le couvre-feu avant 22 heures.

Ainsi, les communautés autonomes adaptent régulièrement les restrictions en vigueur à la situation épidémiologique locale, pour les **durcir en cas de dégradation** des indicateurs ou les **assouplir en cas d'amélioration**. Cette modulation des règles en **fonction de l'incidence** du COVID-19 se fait de façon **rapide et locale**, et semble participer de façon efficace à la gestion de l'épidémie en Espagne. L'incidence y est actuellement inférieure à celle observée en France, alors même que les bars, restaurants, institutions culturelles et établissements sportifs sont ouverts dans de nombreuses communautés autonomes.

D'une manière générale, un renforcement des restrictions a été observé dans le pays durant le mois de janvier et au début du mois de février, avant que les mesures ne soient progressivement assouplies devant la diminution de l'incidence constatée. Les mesures restrictives faisant l'objet d'une modulation au niveau régional par les communautés autonomes, en fonction de la situation épidémiologique des territoires, sont détaillées ci-dessous.

² <https://www.boe.es/boe/dias/2020/10/25/pdfs/BOE-A-2020-12898.pdf>

³ Les **confinements périmétraux** (ou fermetures périmétrales) mis en œuvre en Espagne interdisent l'entrée et la sortie d'une zone géographique définie. Ils peuvent être mis en place à l'échelle des communautés autonomes, des provinces, des comarques (en Catalogne) et/ou des municipalités. L'objectif est d'isoler une zone à forte incidence en évitant les déplacements vers d'autres localités, sauf motifs impérieux. Il ne s'agit cependant ni d'un confinement à domicile, ni d'une interdiction des déplacements au sein de la zone concernée, même si les autorités recommandent effectivement de limiter tous les déplacements durant l'application des confinements périmétraux.

1. Mise en place ou levée de confinements périmétraux

En Espagne, les communautés autonomes peuvent décider de la mise en place de **confinements périmétraux** à l'échelle des **CC.AA.**, des **provinces**, des **comarques** (en Catalogne) et/ou des **municipalités**. Actuellement, toutes les communautés autonomes sont fermées de façon périmétrale, à l'exception de la Communauté de Madrid, des îles Canaries, des Baléares et de l'Estrémadure. Il est donc **impossible de se déplacer d'une région à une autre** dans le pays, sauf motif impérieux. En effet, s'il est théoriquement possible de sortir de la Communauté de Madrid, il est interdit d'entrer dans les deux CC.AA. voisines, et inversement. Plusieurs CC.AA. ont également interdit les déplacements entre leurs **provinces**, comme l'Andalousie (huit provinces) et l'Aragon (trois provinces). En Catalogne, le confinement par municipalité a cédé la place à un **confinement par comarque** (regroupement de plusieurs communes) le 8 février 2021, en raison de l'amélioration des indicateurs épidémiologiques.

La troisième vague de l'épidémie de COVID-19 a également conduit de nombreuses CC.AA. à **fermer tout ou partie de leurs municipalités**. Certaines ont cependant déjà levé cette restriction et assouplissent leurs mesures, en raison de la diminution de l'incidence observée. Ainsi, en Andalousie, le confinement périmétral concerne 26 municipalités depuis le 5 mars, dans lesquelles l'incidence est supérieure à 500 cas pour 100 000 habitants sur 14 jours. C'est moins que les semaines précédentes, où l'interdiction d'entrée et de sortie s'appliquait respectivement à 51 villes (du 26/02 au 04/03), 123 municipalités (du 19/02 au 25/02) et plus de 600 communes (du 13/02 au 18/02).

Dans la Communauté de Madrid, 15 zones de santé de base sont confinées du 8 au 15 mars (contre 17 zones de santé de base et 1 municipalité le 1^{er} mars, 25 zones de santé de base et 8 municipalités fin février, et 55 zones de santé de base et 14 municipalités mi-février). Dans les Asturies et en Aragón, la tendance est similaire, avec une diminution du nombre de municipalités confinées ces dernières semaines. De la même manière, dans la communauté de Murcie, le nombre de communes confinées de façon périmétrale est modifié chaque semaine pour s'adapter aux données épidémiologiques : 2 municipalités sur 45 sont confinées à partir du 9 mars, contre 8 municipalités le 3 mars, 2 municipalités le 24 février, 6 municipalités le 17 février, et 43 municipalités au début du mois de février 2021. Composante centrale de la mise en œuvre de mesures localisées en Espagne, le confinement périmétral par commune est ainsi **adapté de façon hebdomadaire** en fonction de la situation épidémiologique dans de nombreuses communautés autonomes.

2. Modulation (limitée) des horaires couvre-feux

Les CC.AA. peuvent également **adapter légèrement les horaires du couvre-feu national**, qui s'applique de 22h00 ou 23h00 à 6h00 dans la plupart des régions. Cependant, alors que certaines en ont formulé la demande, les CC.AA. ne peuvent pas faire débuter le couvre-feu avant 22 heures.

Devant la diminution de l'incidence constatée durant le mois de février, les autorités de Castilla-La Mancha ont ainsi repoussé le début du couvre-feu de 22 heures à minuit à partir du 3 mars. De même en Estrémadure, celui-ci est retardé à 23 heures à partir du 6 mars (au lieu de 22 heures précédemment). Dans la Communauté de Madrid, le début du couvre-feu avait déjà été décalé, de 22 heures à 23 heures, le 18 février.

3. Evolution des règles relatives aux rassemblements et contacts sociaux

Les restrictions concernant les **regroupements sociaux** peuvent également évoluer de façon hebdomadaire selon les données de l'épidémie. Ainsi, elles ont été légèrement assouplies dans certaines CC.AA. au cours des dernières semaines. A partir du 26 février, dans la CC.AA. de Navarre, les rassemblements de deux unités de cohabitation, avec un maximum de six personnes, sont autorisés dans les espaces privés tels que les domiciles. Jusqu'alors, les réunions à l'intérieur n'étaient permises qu'entre personnes vivant sous le même toit (sauf pour les personnes vivant seules et les personnes dépendantes). Dans l'espace public, les réunions restent limitées à six personnes.

Dans la Communauté valencienne, les rassemblements sont autorisés jusqu'à quatre personnes en extérieur à partir du 1^{er} mars. Ils demeurent cependant limités aux personnes cohabitantes dans l'espace privé.

4. Adaptation des modalités d'ouverture des bars, restaurants et commerces non essentiels

Les communautés autonomes sont également compétentes pour décider de l'**ouverture ou de la fermeture des commerces dits « non essentiels »**, des **bars** et des **restaurants**. En Andalousie, l'ouverture des bars, restaurants et commerces non essentiels est également conditionnée au taux d'incidence des municipalités. Ainsi, 7 municipalités andalouses ont actuellement une incidence supérieure à 1000 pour 100 000 sur 14 jours. Dans celles-ci, les bars, restaurants et commerces non essentiels sont fermés. C'est moins qu'en date du 19/02, lorsque 29 municipalités avaient un taux d'incidence supérieur 1000 et étaient donc concernées par la fermeture de ces établissements. Cela représente également nettement moins de communes qu'en date du 13/02, lorsque 283 municipalités étaient concernées.

En Espagne, l'adaptation des restrictions sanitaires au niveau local passe également par la **modulation des horaires et des jours d'ouverture des commerces** ainsi que par l'**adaptation de leur jauge de capacité maximale**. En raison de la diminution de l'incidence observée au mois de février dans le pays, certaines CC.AA. ont ainsi assoupli ces règles. Dans la Communauté valencienne, les horaires d'ouverture des commerces non essentiels sont étendus, de 18 heures à 20 heures, à partir du 1^{er} mars et leur capacité maximale d'accueil augmente à 50%. En Galice, à partir du 26 février, les centres commerciaux peuvent rouvrir les week-ends. Dans les villes où l'incidence est inférieure à 250, les bars et restaurants

peuvent ouvrir jusqu'à 18 heures, avec une jauge à 30% de la capacité à l'intérieur et 50% à l'extérieur. A partir du 26 février, dans les villes où l'incidence est comprise entre 250 et 500, les bars et restaurants peuvent ouvrir en terrasse seulement. Dans la CC.AA. de Navarre, l'intérieur des bars et restaurants peut aussi être ouvert à partir du 26 février, avec une jauge à 30% de la capacité.

Enfin, en Catalogne, devant l'amélioration de la situation sanitaire observée durant le mois de février, les mesures relatives aux commerces s'assouplissent également de façon progressive : les centres commerciaux et commerces de plus de 400 m² ont rouvert le 1^{er} mars, après près de trois mois de fermeture. Ils doivent cependant respecter une jauge de 30% de leur capacité et ne peuvent accueillir des clients qu'en semaine, pas le week-end.

Italie : des régions, provinces et communes aux couleurs différentes

En Italie, les **déplacements non essentiels** sont **interdits entre les régions**. Mise en vigueur juste avant Noël, cette mesure a été prolongée le 22 février, pour s'appliquer jusqu'au 27 mars au moins.

De plus, pour ralentir l'épidémie de COVID-19, le pays a choisi d'**adapter ses mesures restrictives aux différentes régions**. Des **codes couleurs**, de **blanc à rouge**, sont ainsi apposés en fonction de la situation épidémiologique régionale (i.e., données d'incidence, taux de transmission R et indicateurs relatifs à la situation dans les hôpitaux et unités de soins intensifs). Des restrictions sont édictées par les autorités nationales pour les zones rouges, oranges et jaunes :

- Un couvre-feu de 22h00 à 5h00 du matin (sauf pour raisons professionnelles, de santé ou de nécessité), une attestation étant nécessaire pour toute sortie pendant le couvre-feu ;
- L'interdiction jusqu'au 27 mars de se déplacer entre régions (même entre zones jaunes) ;
- La fermeture des services de restauration sur place (bars et restaurants) à 18 heures. Dans les zones jaunes, les bars et restaurants sont ainsi ouverts jusqu'à 18 heures et les musées peuvent accueillir du public en semaine.

Dans les zones oranges et rouges, des restrictions supplémentaires sont imposées. Dans les zones oranges, les mesures en vigueur incluent :

- L'interdiction des déplacements entre les communes ;
- La fermeture des bars et restaurants, qui ne peuvent proposer que de la vente à emporter ;
- La fermeture des musées.

Dans les zones rouges :

- En plus des restrictions en vigueur dans les zones oranges, les commerces dits « non essentiels » doivent fermer (i.e., commerces non alimentaires et n'étant pas considérés comme de première nécessité).

La « **carte des couleurs** »⁴ de l'Italie est **actualisée de façon hebdomadaire** afin d'adapter les restrictions à la situation locale. Le 5 mars, le ministre de la santé a signé deux nouvelles ordonnances impliquant le passage de plusieurs régions vers des zones de risque supérieur à partir du 8 mars. La Campanie passe ainsi en zone rouge, pour rejoindre la Basilicate et le Molise, qui avaient basculé en rouge une semaine auparavant. Le 8 mars marque également le passage du Frioul-Vénétie-Julienne et de la Vénétie en zone orange. Le placement d'une région dans l'une des catégories de couleur est décidé par le ministre de la Santé, en tenant compte de plusieurs indicateurs épidémiologiques.⁵



Carte des couleurs de l'Italie
(09/03/2021)

En plus des ordonnances nationales, chaque région peut renforcer les mesures restrictives (au niveau des provinces et des communes). Des mesures locales peuvent ainsi **modifier la couleur de provinces et de communes par rapport à la couleur de leur région**. Ainsi, plusieurs provinces et communes se trouvent actuellement en zone rouge, dont :

- Les provinces de Bologne et Modène en Émilie-Romagne (région classée en orange) ;
- Les provinces d'Ancône et Macerata dans les Marches (région classée en orange) ;
- La province de Frosinone dans le Latium (région classée en jaune).

Cette politique semble donner de bons résultats, comme dans la ville de Fondi, au sud de Rome. La municipalité a en effet longtemps été classée en zone rouge et soumise à un confinement strict. Le nombre de cas de contaminations et le taux d'incidence ont cependant diminué progressivement. Par ailleurs, une région passe pour la première fois en zone blanche à partir du 1^{er} mars. Il s'agit de la Sardaigne, qui a enregistré pendant trois semaines consécutives moins de 50 nouveaux cas de COVID-19 pour 100 000 habitants et dont le transmission R est inférieur à 1 (les principaux critères retenus pour passer en zone blanche). En zone blanche, la grande majorité des restrictions sont levées, sauf celles relatives au port du masque et à la distanciation sociale. Les restaurants et bars sont ouverts après 18 heures. Les cinémas, théâtres, salles de musculation et piscines peuvent également rouvrir.

⁴ Source de la carte des couleurs (en date du 9 mars 2021) : <http://www.governo.it/it/articolo/domande-frequenti-sulle-misure-adottate-dal-governo/15638#zone>

⁵ Données d'incidence, taux de transmission R et indicateurs relatifs à la situation dans les hôpitaux et unités de soins intensifs.

Allemagne : une concertation des autorités nationales et régionales, et des mesures adaptées aux données locales

En Allemagne, la ligne directrice des mesures de lutte contre l'épidémie est décidée conjointement par **le gouvernement fédéral et les Länder**. Le 3 mars, la plupart des restrictions sont prolongées au moins jusqu'au 28 mars par le gouvernement fédéral et les Länder, qui maintiennent la fermeture des restaurants, des cafés, des musées et des équipements sportifs. Les librairies, fleuristes et auto-écoles peuvent toutefois rouvrir dans l'ensemble du pays à partir du 8 mars.

Comme dans les autres pays européens, les différentes localités allemandes ne sont cependant pas touchées de façon uniforme par l'épidémie de COVID-19, ce qui a notamment conduit les autorités à décider de **l'interdiction des déplacements de plus de 15 km** autour de la ville de résidence dans les **districts où le taux d'incidence dépasse 200 nouvelles contaminations cumulées sur 7 jours pour 100 000 habitants**. Par ailleurs, un seuil de 50 pour 100 000 a été annoncé le 3 mars, en deçà duquel des assouplissements seront concédés à partir de fin mars pour les réouvertures dans la restauration en plein air et les secteurs culturels et sportifs.

Les variations de la situation épidémiologique entre régions peuvent également conduire les Länder à **adapter les mesures nationales à leur situation locale**. Les réglementations peuvent ainsi varier entre les régions dans les **domaines de compétences des Länder**, comme l'éducation. Par exemple, la résolution du 10 février précise que les régions peuvent rouvrir leurs crèches et leurs écoles, de manière échelonnée, si les conditions sanitaires locales le permettent. Il revient à chaque gouvernement régional de décider de la conduite à tenir en la matière. Le 22 février, une grande partie de l'Allemagne a ainsi rouvert ses écoles après deux mois de fermeture, portant à dix (sur 16) le nombre de Länder dans lesquels les écoles accueillent à nouveau des élèves en présentiel.

Des **couvre-feux nocturnes**, à partir de 21 heures, sont également appliqués dans certaines régions et municipalités allemandes où la situation est particulièrement préoccupante. C'est le cas dans la ville de Flensburg, au Nord du pays, où le taux d'incidence approchait les 200 cas de contamination pour 100 000 habitants mi-février, dont 50% de cas liés à de nouveaux variants. En conséquence, un couvre-feu nocturne, de 21h00 à 05h00 du matin, a été instauré dans la municipalité le 20 février.

Tableau de synthèse : mesures restrictives actuellement en vigueur par pays

	ESPAGNE	ITALIE	ALLEMAGNE	ANGLETERRE
Mesures de restriction actuelles				
Déplacements	<ul style="list-style-type: none"> - Ensemble des communautés autonomes confinées de façon périmétrale (interdiction d'entrée et de sortie sauf raison essentielle) à l'exception de la Communauté de Madrid, des îles Canaries, des Baléares et de l'Estrémadure - Déplacements entre provinces interdits en Andalousie (huit provinces) et Aragon (trois provinces) - Déplacements entre comarques (regroupements de plusieurs communes) interdits en Catalogne - Confinements périmétraux de municipalités dans plusieurs CC.AA. : toutes les villes du Pays basque jusqu'au 9 mars, villes en alerte extrême dans la région de Murcie, municipalités avec une incidence supérieure à 500 pour 100 000 habitants en Galice, municipalités où l'incidence est supérieure à 500 pour 100 000 sur 14 jours en Andalousie, etc. - Dans la CC.AA. de Madrid : confinement 	Déplacements non essentiels interdits entre régions (même celles de même couleur ou celles en zone blanche)	Interdiction des déplacements de plus de 15 km autour de la ville de résidence dans les districts où le taux d'incidence dépasse 200 nouvelles contaminations cumulées sur 7 jours pour 100 000 habitants	Interdits

	des zones de santé de base où l'incidence est supérieure à 500 cas pour 100 000 habitants sur 14 jours, avec transmission communautaire et qui ne montrent pas de tendance significative à la baisse			
Couvre-feux	Couvre-feux en vigueur dans toutes les CC.AA. : généralement de 22h ou 23h à 6h du matin (peut terminer à 5h ou 7h du matin selon les CC.AA.)	Couvre-feu national de 22 heures à 5 heures dans toutes les régions, sauf zones blanches	Des couvre-feux nocturnes, à partir de 21 heures, sont appliqués dans certaines régions et municipalités	Pas de couvre-feu
Confinement	Pas de confinement à domicile dans le pays (aucune CC.AA.)	<p>Zones rouges : interdiction des déplacements et obligation de rester chez soi, sauf exceptions (e.g., raisons professionnelles et de santé)</p> <p>Zones oranges : autorisation de se déplacer dans sa commune, entre 5 h et 22 h</p> <p>Zones jaunes : autorisation de se déplacer au sein de sa région ou province autonome, entre 5 h et 22h</p> <p>Zones blanches : autorisation de se déplacer au sein de sa région ou province autonome, sans limitation d'horaires</p>	Confinement depuis le 16 décembre 2020	Confinement de Londres et du Sud-Est de l'Angleterre étendu à tout le pays : obligation de rester chez soi, sauf exceptions (activités professionnelles quand le télétravail n'est pas envisageable, activités essentielles dont l'approvisionnement en nourriture, activité physique, etc.)
Rassemblements	Varie selon les CC.AA. et au sein des CC.AA.	Zones rouges : interdits	Autorisation des réunions	Interdits

	Dans la plupart des CC.AA. : limités à 4 ou 6 personnes non-cohabitantes dans l'espace public et dans l'espace privé	<p>Zones oranges et jaunes : autorisation de se rendre une fois par jour, en dehors du couvre-feu (22h à 5h), dans une autre habitation privée avec un maximum de 2 personnes, sans compter les mineurs de moins de 14 ans</p> <p>Zones blanches : rassemblements autorisés (avec obligation du port du masque à l'intérieur comme à l'extérieur)</p>	privées, à partir du 8 mars, entre deux foyers, à condition de ne pas dépasser cinq personnes au total (enfants de moins de 14 ans exclus)	
Ecoles	Écoles, collèges et lycées ouverts	<p>Zones rouges : fermeture des écoles (de tous types et niveaux) prévue par le nouveau Dpcm du 6 mars 2021</p> <p>Zones oranges et jaunes : autorisation des cours en présentiel, mais chaque région décide pour son territoire</p> <p>Zones blanches : écoles entièrement ouvertes</p>	Depuis le 22 février, une grande partie de l'Allemagne a progressivement rouvert ses écoles après deux mois de fermeture	Réouverture des écoles à partir du 8 mars
Bars et restaurants	Ouverts avec restrictions variables selon les CC.AA. (jauges de capacité, terrasse/intérieur, horaires limités)	<p>Zones rouges et oranges : fermés, sauf plats à emporter et livraisons</p> <p>Zones jaunes : ouverts jusqu'à 18</p>	Fermés. Dans certains Länder, la vente à emporter est autorisée.	Fermés Réouverture des pubs et restaurants (seulement en

		heures (intérieur et terrasse) Zones blanches : ouverts, même après 18 heures (intérieur et terrasse)		extérieur) prévue à partir du 12 avril 2021 Réouverture en intérieur prévue à partir du 17 mai 2021
Commerces dits "non essentiels"	Ouverts avec restrictions variables selon les CC.AA. (jauge de capacité comprises entre 30% et 50% dans de nombreuses CC.AA., horaires de fermeture avancés, à 20 heures ou 21 heures, dans de nombreuses CC.AA.)	Zones rouges : fermés (sauf exceptions pour les librairies, fleuristes, magasins d'informatique et d'électronique, articles de sport, concessionnaires automobiles etc.) Zones oranges, jaunes et blanches : ouverts	Fermés, sauf : - les coiffeurs depuis le 1 ^{er} mars dans tout le pays - - les librairies, fleuristes et auto-écoles dans tout le pays, à partir du 08 mars	Fermés Réouverture à partir du 12 avril 2021
Lieux culturels	Musées ouverts avec une jauge de capacité maximale de 30% à 50% selon les régions Cinémas et théâtres ouverts avec une jauge de capacité maximale variable selon les régions	Zones rouges et oranges : musées et lieux culturels fermés au public, à l'exception des bibliothèques (services sur rendez-vous) et des archives Zones jaunes : musées et expositions ouverts du lundi au vendredi, sauf jours fériés, avec quotas et obligation de réserver à l'avance les billets Zones blanches : musées, expositions, théâtres et cinémas ouverts	Autorisation de la réouverture des musées, au choix des Länder, à partir du 8 mars, à condition que le taux d'incidence soit inférieur à 100 pour 100 000 habitants pendant 7 jours. Les théâtres restent fermés.	Fermeture des cinémas, salles de spectacles et musées Réouverture des musées prévue à partir du 12 avril

Echelle des mesures prises	Cadre défini au niveau national et mesures adaptées par les Communautés autonomes	Couleurs des régions définies par le Ministère de la santé au niveau national et adaptations des mesures au niveau régional	Mesures prises au niveau national après consultation entre le gouvernement fédéral et les Länder, et mesures au niveau régional dans les domaines de compétences des Länder	Mesures localisées puis nationale, décidées au niveau national
Date des mesures prises	<p>Au niveau national : état d'alerte depuis le 25 octobre 2020</p> <p>Dans les différentes CC.AA. : mesures restrictives actualisées et adaptées à la situation locale en continu</p>	Nouveau décret du président du Conseil des ministres (Dpcm) fixant les restrictions par zone de couleur, en vigueur depuis le 6 mars (jusqu'au 6 avril)	Confinement depuis le 16 décembre 2020	Confinement national depuis le 4 janvier 2021

Restrictions par zone de couleur (de rouge à blanc) en Italie

	Zones rouges	Zones oranges	Zones jaunes	Zones blanches
Déplacements entre régions	Interdits	Interdits	Interdits	Interdits
Couvre-feu	Couvre-feu national de 22 heures à 5 heures	Couvre-feu national de 22 heures à 5 heures	Couvre-feu national de 22 heures à 5 heures	Pas de couvre-feu
Déplacements au sein des régions	Interdiction des déplacements et obligation de rester chez soi, sauf exceptions (comme les raisons professionnelles et de santé)	Autorisation de se déplacer dans sa commune, entre 5 heures et 22 heures	Autorisation de se déplacer au sein de sa région ou province autonome, entre 5 heures et 22 heures	Autorisation de se déplacer au sein de sa région ou province autonome, sans limitation d'horaires
Commerces « non essentiels »	Fermés (exceptions pour : librairies, fleuristes, magasins d'informatique et d'électronique, articles de sport, concessionnaires automobiles etc.)	Ouverts	Ouverts	Ouverts
Bars et restaurants	Fermés, sauf plats à emporter et livraisons	Fermés, sauf plats à emporter et livraisons	Ouverts jusqu'à 18 heures (intérieur et terrasse)	Ouverts, même après 18 heures (intérieur et terrasse)
Lieux culturels	Musées et lieux culturels fermés au public, à l'exception des bibliothèques (services sur rendez-vous) et des archives	Musées et lieux culturels fermés au public, à l'exception des bibliothèques (services sur rendez-vous) et des archives	Musées ouverts du lundi au vendredi, à l'exclusion des jours fériés, avec quotas et obligation de réserver à l'avance les billets Expositions également ouvertes au public, dans les	Musées, expositions, théâtres et cinémas ouverts

			<p>mêmes conditions</p> <p>A partir du 27 mars si la courbe épidémiologique le permet : musées et expositions pourront rester ouverts pendant le week-end + réouvertures des théâtres et cinémas (en respectant une jauge de capacité réduite à 25% des places)</p>	
Rassemblements	Interdits	Autorisation de se rendre une fois par jour dans une autre habitation privée avec un maximum de deux personnes (en plus de celles qui habitent dans le foyer visité), sans compter les mineurs de moins de 14 ans, mais uniquement dans sa commune de résidence	Autorisation de se rendre une fois par jour dans une autre habitation privée avec un maximum de deux personnes (en plus de celles qui habitent dans le foyer visité), sans compter les mineurs de moins de 14 ans	Rassemblements sociaux autorisés, avec obligation du port du masque à l'intérieur comme à l'extérieur en dehors du domicile, sauf distanciation suffisante et continue entre personnes non-cohabitantes

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AIDE A LA DECISION

- Conseil scientifique COVID-19. Note du Conseil scientifique COVID-19 – UNE DEUXIEME VAGUE ENTRAINANT UNE SITUATION SANITAIRE CRITIQUE. **Page 16**. 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'alerte du Conseil scientifique COVID-19 – Le clone anglais «VUI-UK» ; Anticiper une reprise épidémique en Janvier. **Page 8**. 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>
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19 – Entre vaccins et variants : une course contre la montre. 12 janvier 2021 actualisé le 13 janvier 2021. **Page 14**. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>

VARIANTS

- 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>
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19 – Entre vaccins et variants : une course contre la montre. 12 janvier 2021 actualisé le 13 janvier 2021. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Vittoria Colizza, Simon Cauchemez, Pierre-Yves Boelle, Arnaud Fontanet, Yazdan Yazdanpanah, Jean-François Delfraissy. Note d'éclairage - Point de situation sur les variants modelisations perspectives pour le mois de mars. 29 janvier 2021. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19 – Variant « sud-africain » 501y.v2 et départements de l'Est de la France. 12 février 2021. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiersdepresse/article/covid-19-conseil-scientifique-covid-19>
- Salim S. Abdool Karim. The 501Y.V2 variant of SARS-CoV-2: Impact on vaccine efficacy in South Africa. WHO/AFRO webinar on COVID-19 resurgence and variants. February, 10, 2021.
- Constantinou Kurt Wibmer et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. bioRxiv 2021.01.18.427166; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166> Disponible sur : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1.full.pdf>
- Volz E, Mishra S, Chand M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv 2021; published online Jan 4. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034> (preprint).
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, 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; published online Dec 22. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640> (preprint).

- Hsiao M, Davies MA, Kalk E, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in the Cape Town Metropolitan sub-districts after the peak of infections. *NICD COVID-19 Special Public Health Surveill Bull* 2020; 18: 1-9.
- Gu H, Chen Q, Yang G, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020; 369: 1603–07.
- Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant Identified in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis*, 2021.
- Gaymard A, Bosetti P, Ferl A, et al. Early assessment of diffusion and possible expansion of SARS-CoV-2 Lineage 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, variant of concern 202012/01) in France, January to March 2021. *Eurosurveillance*, 2021;26(9):pii=2100133. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.9.2100133>
- Davies NG, Jarvis CI, et al. Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 2021, medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.2125095>
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, et al. Increased hazard of mortality in cases compatible with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1 - a matched cohort study. medRxiv, 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.09.21250937>
- Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00370-6.

VACCINS

- Amit S et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7)
- Creech CB et al. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA* 2021. Published online February 26, 2021.
- Dagan et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination testing. *NEJM* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765
- Gee J et al. First month of Covid-19 vaccine safety monitoring – United States December 14, 2020 – January 13, 2021. *MMWR* 2021;70:1-6.
- Hall et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection and COVID-19 vaccine coverage in healthcare workers in England, multicentre prospective cohort study (the SIREN study). Preprint, 2021.
- Rinott et al. Reduction of Covid-19 patients requiring mechanical ventilation following implementation of a national Covid-19 vaccination program – Israël, December 2020 – February 2021. *MMWR* February 26, 2021;70:1-4)
- Lopez Bernal J et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study, March 1, 2021.
- Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale. Note du 18 février 2021 relative au vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) produit par Astra Zeneca. 18 février 2021 mis à jour le 25 février 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_du_cosv_18_fevrier_2021_-_vaccin_astra_zeneca_-_maj_25_fevrier_2021.pdf
- Pfizer. Communiqué de presse. An in vitro study shows pfizer-biontech covid-19 vaccine elicits antibodies that neutralize sars-cov-2 with a mutation associated with rapid transmission. 8 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/vitrostudy-shows-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-elicits>

- Pfizer. Communiqué de presse. In vitro studies demonstrate pfizer and biotech covid-19 vaccine elicits antibodies that neutralize sars-cov-2 with key mutations present in u.k. and south african variants. 27 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/vitro-studies-demonstrate-pfizer-and-biotech-covid-19>
- Moderna. Communiqué. Moderna COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa. 25 janvier 2021. Disponible sur : <https://investors.modernatx.com/node/10841/pdf>
- Johnson & Johnson. Communiqué de presse. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. 29 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>
- Zijun Wang, Fabian Schmidt et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv* 2021.01.15.426911; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>
- Xie, X., Liu, Y., Liu, J. *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01270-4>
- Wits University. Oxford Covid-19 vaccine trial results. 7 février 2021. Disponible sur : <https://www.wits.ac.za/covid19/covid19-news/latest/oxford-covid-19-vaccine-trial-results.html>
- Eleftheria Vasileiou et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. Preprint. Disponible sur : https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinedata_preprint.pdf
- Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. 2021, preprint.
- Paolo Bosetti, Cécile Tran Kiem, Alessio Andronico, Juliette Paireau, Daniel Levy Bruhl, et al.. A race between SARS-CoV-2 variants and vaccination: The case of the B.1.1.7 variant in France. 2021. ffpasteur-03149525f

RISQUE HOSPITALISATION PAR AGE ET COMORBIDITES

- Clift AK, Coupland CA, Keogh RH, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>
- HAS: Covid-19 : quels leviers pour vacciner plus vite les personnes les plus vulnérables ? COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 02 mars 2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240076/fr/covid-19-quels-leviers-pour-vacciner-plus-vite-les-personnes-les-plus-vulnerables
- Lapidus N, Paireau J, Levy-Bruhl D, et al. the SAPRIS-SERO study group+ Ready for a BASE jump? Do not neglect SARS-CoV-2 hospitalization and fatality risks in the middle-aged adult population. *medRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.06.20227025>
- Reilev M, Kristensen KB, Pottgard A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol* 2020;49:1468-81.

COVID LONG

- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021
- Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*, 2020.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020.
- Ghosn Jade; Piroth Lionel; Epaulard Olivier; Le Turnier Paul; Mentré France; Bachelet Delphine; Laouénan Cédric. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent six months after hospitalisation: results from a large prospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection* 2021, in press

SOUFFRANCE MENTALE

- El-Hage W, Hingray C, Lemogne C, Yroni A, Brunault P, Bienvenu T, Etain B, Paquet C, Gohier B, Bennabi D, Birmes P, Sauvaget A, Fakra E, Prieto N, Bulteau S, Vidailhet P, Camus V, Leboyer M, Krebs MO, Aouizerate B. [Health professionals facing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: What are the mental health risks?]. *Encephale*. 2020 Jun;46(3S):S73-S80.
- Gadermann AC, Thomson KC, Richardson CG, Gagné M, McAuliffe C, Hirani S, Jenkins E. Examining the impacts of the COVID-19 pandemic on family mental health in Canada: findings from a national cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021 Jan 12;11(1):e042871
- Hampel H, Vergallo A. The Sars-Cov-2 Pandemic and the Brave New Digital World of Environmental Enrichment to Prevent Brain Aging and Cognitive Decline. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(4):294-298.
- Jollant F, Roussot A, Corruble E, Chauvet-Gelinier J-C, Falissard B, Mikaeloff Y, Quantin C. Hospitalization for self-harm during the early months of the Covid-19 pandemic in France: a nationwide study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.18.20248480> (*in press*)
- Leeb RT, Bitsko RH, Radhakrishnan L, Martinez P, Njai R, Holland KM. Mental Health-Related Emergency Department Visits Among Children Aged <18 Years During the COVID-19 Pandemic - United States, January 1-October 17, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 13;69(45):1675-1680.
- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, Linney C, McManus MN, Borwick C, Crawley E. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Nov;59(11):1218-1239.
- Nemani K, MD; Li C, PhD; Olfson M, MD, MPH; Blessing EM, MD, PhD; Razavian N, PhD; Chen J, MS; Petkova E, PhD; Goff DC, MD. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021 Jan 27 online, ahead of print
- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-140.

- Wang QQ, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States 2021 *World Psychiatry online, ahead of print*
- Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND.. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry* 2021 Jan;26(1):30-39.

SITUATION DES SOIGNANTS

- N Commeiras, V. Achmet. La gestion de l'absentéisme à l'hôpital public : les effets délétères de solutions trop fragiles. In *The Conversation*, 7 février 2021
- To burn-out or not to burn-out: a cross-sectional study in healthcare professionals in Spain during COVID-19 pandemic. Maria Torrente, Pedro AC Sousa, Ana Sánchez-Ramos, Joao Pimentao, Ana Royuela, Fabio Franco, Ana Collazo-Lorduy, Ernestina Menasalvas, and Mariano Provencio. *BMJ Open*. 2021; 11(2): e044945.

MESURES CIBLEES

- Haug et al. Ranking the effectiveness of worldwide Covid-19 government interventions *Nature Human Behaviour* 2020).
- The impact of curfew on mobility in Île-de-France Report #18 [previous reports at: www.epicx-lab.com/covid-19.html] Eugenio Valdano, Stefania Rubrichi, Vittoria Colizza
- Mobility during the first week of the second lockdown in France Report #22 [previous reports at: www.epicx-lab.com/covid-19.html] Eugenio Valdano, Jonggul Lee, Stefania Rubrichi, Vittoria Colizza
- Laetitia Atlani-Duault, Bruno Lina, Franck Chauvin, Jean-François Delfraissy, Denis Malvy. Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract. *Lancet Public Health* 2021 Published Online February 18, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00036-0)
- Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. *Lancet* 2021;396:e71-e72 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32153-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32153-X)
- Horton R. The case for No-COVID *Lancet*; 2021:397:359

APPROCHE NATIONALE OU LOCALISEE

- Cauchemez S, Tran Kiem S, Paireau J, Rolland P, Fontanet A. Lockdown impact on COVID-19 epidemics in regions across metropolitan France. *Lancet* 2020; 396:1068-9.
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 8: 911–19.
- 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>

OUTRE-MER

- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19 – Outre-mer : nouveaux enjeux à l'heure des variants. 26 février 2021 actualisé le 8 mars 2021. Non publié.

LIEUX DE CONTAMINATION

- Institut Pasteur en partenariat avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, l'institut Ipsos et Santé Publique France. Etude des facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2 (L'étude ComCor). Analyse intermédiaire, 1er mars 2021.
- Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 Among Symptomatic Adults ≥18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities - United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1258–64.
- Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature* 2021; 589:82-87.
- Nash D, Rane M, Chang M, et al. Recent SARS-CoV-2 seroconversion in a national community-based prospective cohort of U.S. adults. *medRxiv*, 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251659>.
- Bulfone TC, et al. Outdoor transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a systematic review. *J Infect Dis.* 2021;223:550-561.
- Weed M & Foad A. Rapid scoping review of evidence of outdoor transmission of Covid-19, 2020, *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.04.20188417v2>
- Muge Cevik, Julia L Marcus, Caroline Buckee, Tara C Smith, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy, *Clinical Infectious Diseases*, 2020; ciae1442, <https://doi.org/10.1093/cid/cae1442>

ECOLEES

- Arnaud Fontanet, Rebecca Grant, Margrethe Greve-Isdahl, Devi Sridhar. Covid-19: Keeping schools as safe as possible. A growing menu of effective measures can and should be deployed. *BMJ* 2021;372:n524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n524>
- Sarah J Lewis, Alasdair P S Munro, George Davey Smith, Allyson M Pollock. Closing schools is not evidence based and harms children. Keeping schools open should be the UK's top priority. *BMJ* 2021;372:n521. DOI : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n521>
- Sebastian Walsh, Avirup Chowdhury, Simon Russell, Vickie Braithwaite, Joseph Ward, Claire Waddington, Carol Brayne, Chris Bonell, Russell Viner, Oliver Mytton. Do school closures reduce community transmission of COVID-19? A systematic review of observational studies. *medRxiv* 2021.01.02.21249146; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.02.21249146>
- European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - first update. 23 December 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>.
- Volz E, Mishra S, Chand M et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *MedRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2020.12.30.20249034.
- Otte im Kampe E, Lehfeld AS, Silke B, Buchholz U, Haas W. Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(38): pii=2001645.
- Thompson HA, Mousa A, Dighe A, et al. SARS-CoV-2 setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021; doi:10.1093/cid/ciab100.
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(2): 143–156.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702.

- Ismail SA, Saliba V, Bernal JL, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *Lancet Infect Dis.* 2020; doi:10.1016/S1473-3099(20)30882-3.
- Li Y, Campbell H, Kulkarni D, et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis.* 2020; 21: P193–202.
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature.* 2020; 584(7820): 257–261.
- Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc.* 2020; 4: 421.
- Newlove-Delgado T, McManus S, Sadler K. Child mental health in England before and during the COVID-19 lockdown. *Lancet Psychiatry.* 2021; doi: 10.1016/S2215-0366(20)30570-8.
- Vizard T, Sadler K, Ford T, et al. Mental Health of Children and Young People in England 2020, Wave 1 follow-up to the 2017 survey. 2020. Available from: https://files.digital.nhs.uk/CB/C41981/mhcyp_2020_rep.pdf.
- YoungMinds. Coronavirus: Impact on Young People with Mental Health Needs. Available from: <https://youngminds.org.uk/about-us/reports/coronavirus-impact-on-young-people-with-mental-health-needs/>.
- Leeb RT, Bitsko RH, Radhakrishnan L, Martinez P, Njai R, Holland KM. Mental Health–Related Emergency Department Visits Among Children Aged <18 Years During the COVID-19 Pandemic — United States, January 1–October 17, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1675–1680.
- Hill RM, Rufino K, Kurian S, Saxena J, Saxena K, Williams L. Suicide ideation and attempts in a pediatric emergency department before and during COVID-19. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-029280.
- Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health.* 2020; 74: 964–968.
- World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF) & United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Considerations for school-related public health measures in the context of COVID-19: annex to considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19, 14 September 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334294>.
- Hobbs CV, Martin LM, Kim SS, et al. Factors associated with positive SARS-CoV-2 test results in outpatient health facilities and emergency departments among children and adolescents aged < 18 years – Mississippi, September – November 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1925–1929.

TRAVAIL EN ENTREPRISE

- Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events JACOB E. LEMIEUX, KATHERINE J. SIDDLE, and AL. *SCIENCE* 05 FEB 2021
- Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission, Parham Azimi, Zahra Keshavarz, Jose Guillermo Cedeno Laurent, Brent Stephens, Joseph G. Allen
- Proceedings of the National Academy of Sciences Feb 2021, 118 (8) e2015482118; DOI: 10.1073/pnas.2015482118

TRAITEMENTS**ANTICORPS MONOCLONAUX**

- A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2033130
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2029849
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2035002
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 3 févr 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
- P Wang, L Liu, S Iketani et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137> bioRxiv preprint

PLASMA DE CONVALESCENTS

- Simonovich et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.
- R. Libster et al. Prevention of severe COVID19 in the elderly by early high-titer plasma. *N Engl J Med* 2021; 384:610-618 DOI: 10.1056/NEJMoa2033700
- Stamatatos et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1. preprint MEdRxiv 2021 DOI :10.1101/2021.02.05.21251182

INTERFERONS

- Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. Published online April 29, 2020. doi:10.1093/infdis/jiaa224
- Zhang Q, Baltard P, Bolze A, et al. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med N Y N*. 2020;1(1):14-20. doi:10.1016/j.medj.2020.12.001
- Baltard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. Published online September 24, 2020. doi:10.1126/science.abd4585
- Hausburg MA, Banton KL, Roshon M, Bar-Or D.
- Clinically distinct COVID-19 cases share notably similar immune response progression: A follow-up analysis. *Heliyon* 7 (2021) e05877
- Eric J. Rubin, Dan L. Longo, and Lindsey R. Baden. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup. February 25, 2021.DOI: 10.1056/NEJMe2103108