

Avis du Conseil scientifique COVID-19

19 juillet 2022

VIVRE AVEC LES VARIANTS

- **LA PANDEMIE N'EST PAS TERMINEE**
- **MIEUX ANTICIPER**

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 19 juillet 2022 à 13H00.
Comme les autres avis du Conseil scientifique, cet avis a vocation à être rendu public.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	3
INTRODUCTION : UNE PANDEMIE EN TROIS TEMPS	4
I. JUILLET 2022 : LA PANDEMIE N'EST PAS TERMINEE	6
A. EN FRANCE ET EN EUROPE	6
B. DANS LE MONDE	6
II. VISION A MOYEN TERME / AUTOMNE 2022.....	8
A. QUELS SCENARIOS ? PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGIQUE	8
B. QUELS OBJECTIFS POUR LA REPONSE SANITAIRE?	12
1. Vivre avec les sous-variants Omicron et la suite	12
2. Les différentes options	14
C. QUELS MOYENS POUR LA REPONSE SANITAIRE ?.....	16
1. Surveillance	16
a. Diagnostic	16
b. Dépistage dans les écoles pour mieux préserver leur ouverture.....	17
c. Séquençage et eaux usées	18
2. La vaccination à l'été/automne 2022.....	18
a. Efficacité des vaccins actuels et à venir (automne 2022) et leurs limites	18
b. La 4 ^{ème} dose (2 ^{ème} rappel) doit être effectuée dès maintenant chez les personnes de plus de 60 ans et les personnes fragiles	19
c. La vaccination des enfants	19
d. La vaccination des soignants	20
3. Des traitements anti-COVID préventifs et curatifs insuffisamment prescrits par les professionnels de santé	21
a. Le Paxlovid est malconnu des médecins de première ligne et des pharmaciens	21
b. Anticorps monoclonaux	23
4. Aération et purification d'air.....	25
III. POINTS D'ATTENTION	26
A. RETENTISSEMENT CLINIQUE DE L'INFECTION.....	26
1. COVID-long	26
2. Santé mentale	29
B. FRAGILITE DES HOPITAUX DANS PLUSIEURS PAYS EUROPEENS	30
1. Un épuisement de l'hôpital.....	30
2. La situation particulière des urgences pour l'été 2022	32
C. POPULATIONS A RISQUE.....	33
1. Populations fragiles et précaires	33
2. Patients immunodéprimés	36
3. Population âgée	38
D. AMELIORATION SUR LE PLUS LONG TERME DE L'ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE....	38
1. Bases de données biomédicales.....	38
2. De la surveillance des variants dans le réservoir animal à l'approche intégrée « One Health ».....	39
IV. SITUATION EN OUTRE-MER	43
V. SITUATION DANS LES PAYS DU SUD LES MOINS AVANCES	47
VI. PROSPECTIVE : SCIENCE ET POLITIQUE.....	51
A. LES CONSEILS SCIENTIFIQUES AU NIVEAU EUROPEEN	51
B. LE COMITE DE VEILLE ET D'ANTICIPATION DES RISQUES SANITAIRES.....	52
C. LE « CONSEIL DE LA SCIENCE »	53
BIBLIOGRAPHIE	54

AVANT-PROPOS

Le Conseil scientifique COVID-19 a été créé dans un contexte sanitaire d'urgence le 10 mars 2020 et officialisé dans la loi portant sur la crise sanitaire du 23 mars 2020 qui doit prendre fin le 31 juillet 2022.

Après 2 ans et 4 mois de travail assidu (environ 300 réunions en formation plénière) réalisé à titre bénévole, le Conseil scientifique a repéré quelques points clés relatifs à son mode de fonctionnement et aux relations entre science et politique : **multidisciplinarité, autonomie, agilité, lieu d'intelligence collective, liens avec les communautés de recherche, humilité, incertitude, réactivité, positionnement dans l'aide aux décisions prises par les autorités, enjeux en Outre-Mer, vision internationale et One Health, situations complexes liées aux inégalités sociales et à la précarité, démocratie en santé, libertés individuelles versus une vision plus collective et parfois contraignante...** Tous ces points et d'autres sont apparus avec des **temporalités différentes** tout au long de la pandémie, avec une prise en compte par le Conseil scientifique plus ou moins adaptée à la situation mais toujours avec l'objectif d'une atténuation des souffrances liées à la pandémie et d'un meilleur service individuel et collectif rendu dans ce contexte à nos concitoyens.

Cette période inédite de pandémie a mis en lumière les relations parfois complexes entre science et politique ainsi que le rôle de l'expertise pour l'aide à la décision. Le Conseil scientifique a été créé en urgence dans un contexte où il existe en France de nombreuses agences sanitaires qui ont un rôle important et reconnu. Ce modèle de conseil scientifique, « nouvel objet », a été mis en œuvre dans plusieurs pays européens, avec des fonctionnements variés mais avec une vision partagée et une complémentarité par rapport aux agences sanitaires. Les scientifiques conseillent et les politiques décident, dans un contexte d'indépendance et de respect mutuel. Ces enjeux seront rapidement abordés à la fin de cet avis.

Cet avis, qui est probablement le dernier du Conseil scientifique COVID-19, n'a pas vocation à être un testament ni un retour d'expérience (RETEX) alors même que l'épidémie n'est pas terminée avec actuellement une recrudescence importante des cas liée au sous-variant Omicron BA.4/BA.5.

Cet avis n'est pas non plus exhaustif sur la situation actuelle ou à venir. Il se veut comme les autres : **un point d'explication et d'information, une « boussole », sur la situation actuelle et sur ce qui pourrait survenir dans les mois qui viennent avec donc une temporalité limitée et définie.**

Le « retour » nécessaire sur la période que nous venons de vivre, l'analyse du contexte dans lequel les avis du Conseil scientifique ont été émis feront l'objet d'un ouvrage qui sera publié dans les mois qui viennent à la Documentation Française.

INTRODUCTION : UNE PANDEMIE EN TROIS TEMPS

La pandémie COVID-19 dure depuis 2 ans et demi. Dans cette crise inédite, peu de monde, scientifiques, décideurs, citoyens, avaient imaginé en mars 2020 qu'elle s'inscrirait dans une telle durée. On peut considérer qu'il y a eu 3 périodes bien différentes :

- 2020 : Les confinements ;
- 2021 : La course de vitesse entre variants et vaccins ;
- 2022 : Omicron et la suite.

Les recommandations et mesures prises doivent être analysées en tenant compte des incertitudes liées à ces trois périodes, mais aussi aux très nombreuses connaissances acquises au cours du temps quant aux : mode de contaminations, tests diagnostiques, séquençage et identification des variants, bases de données analysées en temps réel, modélisations et projections épidémiologiques, prise en charge des formes graves, médicaments à action antivirale directe et anticorps monoclonaux, vaccins, populations à risque et vulnérables, réactions de nos concitoyens aux mesures prises et au contexte épidémique...

(i) Santé publique et innovations

La stratégie de lutte contre la pandémie a consisté à freiner la circulation du virus tant qu'une immunité populationnelle suffisante contre les formes graves de la maladie ne s'était pas constituée. Cette immunisation de la population a été possible dès mi 2021 grâce aux vaccins et a permis un allègement progressif des mesures de santé publique (restriction des contacts allant jusqu'au confinement, gestes barrières...) avec en permanence cet équilibre difficile entre libertés individuelles et réponse collective adaptée. Un deuxième point d'équilibre complexe a été recherché, de façon plus ou moins réussie au cours du temps, entre des mesures prises par injonction s'opposant à des mesures proposées comme des recommandations en s'appuyant sur une information et une construction citoyenne. Ces points ont fait l'objet de nombreux débats qui, une fois de plus, doivent être placés dans leur contexte et temporalité.

Dans ce contexte, des innovations extraordinaires se sont produites et s'accélèrent depuis 2021 avec un exploit, l'arrivée des vaccins, compte tenu des délais habituels en vaccinologie. La deuxième innovation considérable est l'arrivée de médicaments directement dirigés contre le virus.

Il ne faut pas opposer ces deux approches (mesures de santé publique versus innovation biomédicale) qui se sont au contraire nourries l'une et l'autre, la vaccination protégeant bien contre les formes graves, mais imparfaitement contre l'infection et donc n'empêchant pas la circulation du virus, qui nécessite la poursuite de mesures proportionnées de santé publique.

(ii) Premières estimations comparatives de la mortalité en France et en Europe après deux ans et demi de pandémie.

Le bilan de la pandémie ne saurait se résumer aux seuls chiffres de mortalité. Il faudra analyser l'impact de la crise sanitaire en termes de morbidité sévère, de COVID-long, de santé mentale, de fragilisation du système hospitalier, et au-delà du champ sanitaire de retentissement économique, éducationnel pour les enfants, etc... Ces analyses sont complexes et prendront de nombreuses années. En matière de mortalité, les principaux chiffres dont nous disposons aujourd'hui de façon fiable pour la plupart des pays sont ceux d'excès de mortalité toutes causes de mortalité confondues au cours des années 2020 et 2021. Si l'on se concentre sur l'Europe, notamment sur les pays de même taille, qui ont plus ou moins adopté les mêmes stratégies, avec bien-sûr des nuances, la France affiche un bilan plutôt meilleur, avec un excès de mortalité de 63 pour 100 000 par an, comparé à 73 pour l'Allemagne, 109 pour le Royaume uni, 111 pour l'Espagne, et 133 pour l'Italie (WHO Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020-December 2021).

I. JUILLET 2022 : LA PANDEMIE N'EST PAS TERMINEE

A. EN FRANCE ET EN EUROPE

Le **sous-variant Omicron BA.4/BA.5**, après avoir touché l'Afrique du Sud en avril-mai 2022 (pic des cas en deuxième quinzaine d'avril), et le Portugal en mai-juin 2022 (pic des cas fin mai), est devenu majoritaire à la mi-juin dans la plupart des pays d'Europe occidentale dont la France. D'après les chiffres de Santé publique France, l'incidence est repartie à la hausse en France le 26 mai atteignant 1 343/100 000 par semaine le 10 juillet, avec une reprise qui a débuté en Ile-de-France et dans la moitié ouest du pays, puis a gagné le reste du territoire. Le nombre de cas est probablement sous-estimé en raison d'une pratique moins systématique du dépistage et du diagnostic. Toutes les tranches d'âge sont concernées par cette reprise épidémique. Les admissions quotidiennes hospitalières pour COVID-19 sont reparties à la hausse depuis un nadir à 329 le 6 juin pour atteindre 1 479 le 13 juillet. Pour les soins critiques, on est passé de 40 le 6 juin à 132 le 13 juillet.

Plusieurs indicateurs suggèrent que le pic de la vague BA.4/BA.5 est en passe d'être atteint en France. Depuis début juillet, le taux de positivité des tests décroît en Ile-de-France, la première région touchée par la vague BA.4/BA.5, signe précurseur du pic de l'épidémie dans la région. La même évolution est observée avec un léger décalage dans le reste de la France. Les hospitalisations vont continuer à augmenter et devraient atteindre leur pic au cours de la deuxième quinzaine de juillet. Il est encore trop tôt pour dire quelle sera l'ampleur du pic d'hospitalisations en soins conventionnels et en soins critiques, ainsi que le nombre de décès. Il semblerait qu'on se rapproche des chiffres observés avec la vague BA.2 en avril dernier. Au Portugal, l'impact de cette vague sur les hospitalisations et les décès a été du même ordre que celui de la vague BA.1 en janvier 2022. Avec deux différences comparativement à la France :

- i) Une population un peu mieux vaccinée, notamment les personnes d'âge supérieur à 80 ans ;
- ii) Un remplacement de BA.1 par BA.2 en mars 2022 moins visible qu'en France, avec peu de retentissement décelable sur les cas diagnostiqués et les hospitalisations, même si un pic de mortalité transitoire a été observé fin mars. On peut donc penser que l'absence de circulation massive en population de BA.2 au Portugal comparé à la France a rendu le Portugal plus vulnérable à la circulation de BA.4/BA.5, compte tenu d'une proximité antigénique plus proche entre BA.4/BA.5 et BA.2 qu'avec BA.1. La même situation est observée dans plusieurs pays européens.

B. DANS LE MONDE

En Afrique du Sud, où BA.1 avait circulé en novembre/décembre 2021, puis BA.2 en février/mars 2022, BA.4/5 est devenu majoritaire en avril et a entraîné une reprise épidémique sous la forme d'une 5^{ème} vague dont le retentissement sur le système hospitalier

est resté limité. BA.4/5 a démontré en séroneutralisation une capacité d'échappement immunitaire vis-à-vis de BA.1, mais sans documentation d'une sévérité accrue vis-à-vis de BA.1 ou BA.2. Aux Etats-Unis, la transition s'est d'abord faite vers un sous-variant différent, BA.2.12.1, avec une mutation L452Q, et une capacité d'échappement immunitaire vis-à-vis de l'immunité post-BA.1, avant que le sous-variant BA.4/BA.5 ne devienne dominant fin juin 2022. On observe une augmentation progressive de l'incidence au fil des semaines, avec un impact hospitalier qui reste actuellement supportable.

La Chine, enfin, connaît une situation très particulière, avec une circulation de BA.2, puis de BA.5, difficilement contenue par des confinements stricts dans les grandes métropoles, dans la continuité de la politique de Zéro Covid mise en œuvre au début de la pandémie. Cette politique est maintenant mise à mal par l'arrivée de variants comme Omicron, plus transmissibles et de fait plus difficiles à contenir. L'efficacité de la politique Zéro Covid menée jusqu'à présent se traduit par une immunité naturelle très faible en population. S'y rajoute l'absence d'une couverture vaccinale suffisante, notamment chez les plus de 60 ans, et surtout chez les plus de 80 ans (moins de 20% auraient eu une dose de rappel), avec des vaccins inactivés (Sinovac) moins efficaces que les vaccins ARN messagers. Dans ce contexte, une circulation non contrôlée du virus pourrait entraîner une crise sanitaire majeure comme celle qu'a connue Hong Kong en mars 2022, avec des taux de mortalité du niveau de ceux rencontrés en Europe lors de la première vague pandémique de mars 2020. Il sera néanmoins très difficile au gouvernement chinois de maintenir encore longtemps des confinements de moins en moins bien acceptés par la population, et aux conséquences économiques très lourdes. Il faudrait d'urgence vacciner les populations les plus fragiles pour pouvoir sortir durablement de cette situation critique, mais plusieurs freins s'y opposent : la réticence des populations les plus âgées à la vaccination ; une continuité sans remise en cause de la politique Zéro Covid s'appuyant principalement sur des mesures de confinements transitoires notamment au vu de la contagiosité élevée des variants actuels et plus particulièrement du sous-variant Omicron BA.5 particulièrement transmissible qui vient d'être détecté dans de grandes villes chinoises. D'autres pays ayant appliqué la politique de Zéro Covid, comme l'Australie ou la Nouvelle Zélande, mais ayant efficacement vacciné leur population, ont connu une vague épidémique de cas Omicron sans impact hospitalier majeur.

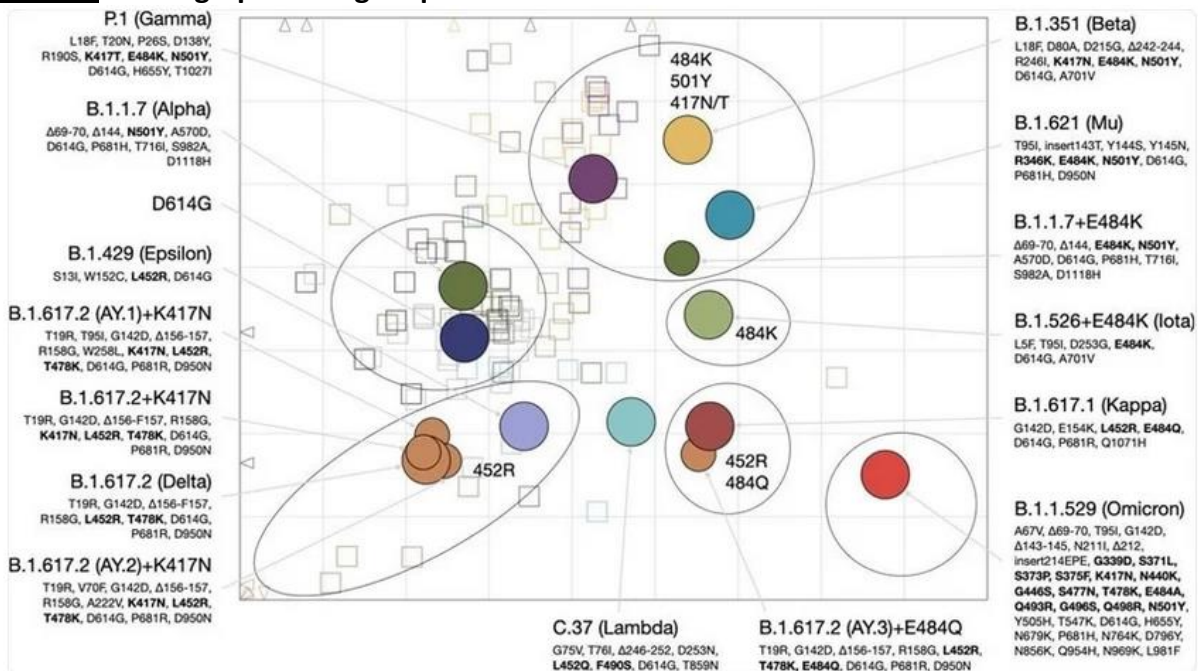
Enfin, parmi les grandes démocraties, le Japon est un exemple de réussite du port généralisé du masque, du « contact tracing » et de l'isolement des personnes infectées en association avec une très forte campagne de vaccination. Rappelons cependant que la situation culturelle et géographique de ce pays est très particulière.

II. VISION A MOYEN TERME / AUTOMNE 2022

A. QUELS SCENARIOS ? PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGIQUE

L'histoire de la pandémie de COVID-19 a débuté par une vague épidémique mondiale au premier semestre 2020 dominée par un variant du virus de Wuhan caractérisé par une mutation sur le site D614G associée à une plus grande transmissibilité. Puis sont apparus des variants dont certains ont été labellisés "préoccupants" ("variants of concern" ou VOC en anglais) du fait de leur plus grande contagiosité, capacité d'échappement immunitaire, ou sévérité, notamment les variants Alpha (apparus d'abord au Royaume-Uni), Beta (en Afrique du Sud), Gamma (au Brésil), Delta (en Inde), et Omicron (en Afrique du Sud). Leur émergence a reposé essentiellement sur l'accumulation de mutations améliorant leur transmissibilité et favorisant l'échappement immunitaire humoral (amélioration du Fitness viral). Ces mutations étaient parfois très nombreuses, mais étaient observées sur le même support moléculaire : le génome du virus initial avec la mutation D614G sur la protéine Spike (Genogroupe G initial).

Figure 1 : Cartographie antigénique des différents variants



Chaque émergence de variant préoccupant s'est accompagnée d'une vague épidémique mettant en tension les systèmes hospitaliers, et nécessitant la mise en place de mesures de contrôle de la circulation du virus. L'arrivée de vaccins efficaces contre le SARS-CoV-2 début 2021, et les infections naturelles à l'occasion des vagues épidémiques, ont permis aux populations de se constituer progressivement une immunité. Le contournement de cette immunité populationnelle était une condition d'émergence des variants préoccupants les plus récemment apparus en population humaine. Ainsi, ces derniers sont capables d'infecter des

personnes immunisées, mais sont moins à même d'entraîner des formes graves du COVID-19 chez les personnes bénéficiant déjà d'une protection immunitaire.

Les mécanismes d'émergence des variants du SARS-CoV-2 sont multiples, et peuvent impliquer la circulation du virus chez l'homme ou chez l'animal :

- **Chez l'homme**, on peut citer les mutations survenant sur un variant circulant notamment en phase d'expansion épidémique, favorisées par un processus de sélection naturelle des mutants ayant acquis un avantage compétitif par rapport aux autres souches en circulation. Ce phénomène a été bien documenté avec les variants ayant beaucoup circulé en population humaine, notamment les variants Alpha et Delta. Il participe à « l'optimisation » des sous-variants d'Omicron, de BA.1 à BA.5. Des recombinaisons entre variants peuvent également se produire en cas de co-infection d'un même individu par deux variants différents ; elles sont très difficiles à documenter, et ont été de fait décrites initialement en très petit nombre (exemple de recombinaison des variants Alpha et Epsilon chez un patient à New York). La circulation simultanée de Delta et Omicron à des niveaux élevés mise en évidence plus récemment, **a donné naissance à plusieurs recombinaisons Delta et Omicron sans que l'un d'entre eux ne s'impose à ce jour alors que les sous-variants d'Omicron continuent leur progression.**

Enfin, des cas d'infection chronique ou prolongée de plusieurs mois par le SARS-CoV-2 chez des personnes souffrant d'un déficit immunitaire profond ont été rapportés à plusieurs reprises ; une infection prolongée a été associée à la naissance de virus ayant accumulé un nombre de mutations très élevé comparés aux virus d'origine. Des chercheurs sud-Africains ont d'ailleurs publié des cas d'infection chronique par le SARS-CoV-2 chez des patients atteints de Sida avec traitement antirétroviral mal adapté et ayant abouti à des virus SARS CoV-2 contenant des mutations proches de celles retrouvées chez les variants Beta et Omicron. Le ralentissement de la circulation virale en phase d'épidémie par des mesures de contrôle, la vaccination anti-SARS-CoV-2 du plus grand nombre, l'accès au traitement médicamenteux prophylactique ou curatif de l'infection à SARS-CoV-2 pour les personnes atteintes de déficits immunitaires sévères, ou le traitement de leur immunosuppression quand il est possible, sont des facteurs qui pourront diminuer le risque d'émergence, mais ne pourront vraisemblablement pas l'abolir.

- **A partir de l'animal**, le risque d'émergence pourrait être lié à la réintroduction chez l'homme du virus d'origine ou une forme apparentée à partir de son réservoir animal; à l'infection d'une espèce animale par le SARS-CoV-2, suivie du retour chez l'homme du virus après un passage chez l'animal (exemples décrits avec le vison, le hamster, et le chat, alors que de très nombreuses espèces animales sont maintenant connues comme susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2); ou à une recombinaison du SARS-CoV-2 avec un coronavirus animal (évoquée dans les scénarios d'un document de prospective du gouvernement anglais à l'été 2021).

Ces mécanismes d'émergence étant toujours présents, il faut s'attendre à l'apparition de nouveaux variants du SARS-CoV-2 en population humaine. Pour que l'un d'entre eux devienne majoritaire, il lui faudra être doté d'une capacité d'échappement immunitaire et d'une contagiosité élevée, le rendant compétitif par rapport aux autres variants circulants. Les complications cliniques caractéristiques de la sévérité du variant ne se manifestent que plusieurs (environ dix) jours après le début des symptômes, et donc après la période de contagion. Ainsi, la sévérité intrinsèque d'un nouveau variant a peu de raison de faire partie des caractéristiques qui détermineront son potentiel épidémique. Il faut donc s'attendre à ce que les prochains variants émergents puissent être associés ou non à des formes cliniques sévères. Pour le variant Omicron, ce sont probablement ses propriétés biologiques particulières (deux voies d'entrée dans la cellule, tropisme pour les voies aériennes supérieures) qui expliquent sa contagiosité élevée et sa relative bénignité. **Mais cette moindre sévérité du variant Omicron n'est pas un caractère évolutif inéluctable.**

Le SARS-CoV-2 bénéficie maintenant d'un réservoir humain suffisamment large pour une circulation endémique en population humaine. L'intensité de cette circulation endémique dépendra de la qualité, de la spécificité, et de la durée de l'immunité populationnelle. Cette circulation pourrait au cours des prochaines années rester à des niveaux élevés. Elle pourra s'accompagner de poussées épidémiques associées à l'émergence de nouveaux variants, plus accentuées en période automno-hivernale où l'effet saisonnier facilite la circulation du virus. Il est très difficile de dire aujourd'hui quel variant sera dominant parmi ceux existants, cette dominance étant en partie déterminée par l'historique de circulation des variants au sein des populations, et leur contagiosité respective.

En revanche, le renforcement progressif de l'immunité populationnelle à la faveur de doses de rappel vaccinal lors des vagues épidémiques et d'infections naturelles, **permet d'espérer une protection croissante contre les formes graves du COVID-19.** Les expositions à l'infection et/ou aux vaccins amplifient transitoirement les taux d'anticorps, notamment neutralisants, renforçant la protection des muqueuses respiratoires contre l'infection et diminuant ainsi le risque de transmission. Par ailleurs, la bonne conservation, même chez les sujets âgés, d'une protection contre les formes sévères de l'infection semble refléter la persistance à long terme des cellules mémoire B productrices d'anticorps neutralisants et cytotoxiques, et de cellules mémoire T susceptibles de se différencier en cellules effectrices de la destruction des cellules infectées. La conservation de la majorité des épitopes cibles des cellules T malgré les nombreuses mutations associées aux nouveaux variants, y compris Omicron, sous-tend la persistance de cette immunité. Il semble que trois expositions aux antigènes du SARS-CoV2 induites par le vaccin seul ou associé à une infection suffisent à induire cette immunité stable, ce d'autant que la mémoire immunitaire naturelle persiste indépendamment des rappels. Ces données sont de ce point de vue relativement rassurantes quant à la constitution d'une immunité protectrice sur le long terme contre les formes graves du COVID-19, avec toutefois la nécessité de rappels chez les personnes âgées du fait de l'immunosénescence et chez ceux ayant des facteurs de risque.

Ce contexte suggère que l'impact du SARS-CoV-2 va diminuer progressivement, mais ne présage pas d'une absence de pics de circulation des virus à court terme. En effet, la durée de l'immunité humorale protectrice apparaît courte, notamment chez les personnes âgées nécessitant un rappel tous les 3 à 6 mois minimum pour être potentiellement capable d'empêcher une forme sévère ou grave ou pour freiner la transmission. Cette protection humorale courte est constatée tant pour l'immunité post vaccinale que post-infectieuse. Cette situation favorise la circulation du virus par bouffées épidémiques survenant plusieurs fois au cours d'une même année. A titre d'exemple, l'Afrique du Sud observe une épidémie tous les 6 mois. Par ailleurs, du fait d'un contexte évolutif encore favorable pour l'émergence de variants d'échappement immunitaire (immunité mondiale encore incomplète), l'apparition d'un virus qui accumule des mutations d'échappement permet de réduire le délai entre les vagues épidémiques, du fait d'une perte plus prononcée de la protection immunitaire vis-à-vis d'un variant d'échappement. Il apparaît toutefois que la protection cellulaire est durable, ce qui réduit de manière significative le risque de formes graves. Il a même été montré une protection cellulaire croisée entre le SARS-CoV-2 et les autres beta-coronavirus humains. Sur le moyen à long terme, cela suggère une réduction durable des formes sévères. Pour l'immunité humorale, il est probable que la stabilisation du virus permettrait d'avoir une protection humorale supérieure à 6 mois, notamment du fait que la réexposition au virus induit un accroissement significatif des taux d'anticorps protecteurs (maturation des Lymphocytes B mémoire, sélection des anticorps les plus efficaces). Cela permettra aussi de freiner la circulation du virus.

A moyen terme, du fait de la labilité de l'immunité humorale, mais de la bonne persistance de l'immunité cellulaire, le scénario plausible est celui d'une circulation endémo-épidémique du SARS-CoV-2 avec pour l'essentiel des formes mineures de la maladie, et parfois des formes sévères chez les personnes les plus fragiles, et les personnes immunodéprimées. Cette évolution rejoindrait celle qui a vraisemblablement prévalu à l'adaptation des quatre coronavirus humains saisonniers aujourd'hui responsables de rhumes et d'angines chaque année en période automno-hivernale. Pour certains d'entre eux (OC43 et 229E), des mutations associées à un échappement immunitaire partiel sont responsables de poussées épidémiques. Un tel phénomène pourrait nécessiter pour le SARS-CoV-2 des adaptations successives des vaccins si les manifestations cliniques du SARS-CoV-2 devaient garder un niveau de sévérité plus élevé que celui des autres coronavirus. La place et le devenir des manifestations cliniques tardives post infection aiguë par le SARS-CoV-2, type symptômes prolongés et COVID-long, non observées avec les autres coronavirus humains, restent l'objet de recherches.

A une échéance plus courte, nous pouvons envisager les scénarios suivants :

- **Scénario 1** : Une succession de vagues épidémiques liées à l'émergence de sous-variants d'Omicron, avec un retentissement hospitalier moins important comparé à celui des vagues liées aux VOC du début de la pandémie. **C'est le scénario que nous observons actuellement avec la vague BA.4/BA.5.** On ne peut pas cependant écarter que le

processus « d'optimisation » d'Omicron ne s'accompagne d'une sévérité accrue d'un des prochains sous-variants. Le sous-variant actuellement source d'inquiétude est le BA.2.75 apparu en Inde, avec un avantage de transmissibilité par rapport au variant BA.2 déjà présent dans ce pays.

- **Scénario 2 : Une reprise saisonnière de la circulation d'un variant existant ou d'un variant antigéniquement proche d'un variant existant.** Cette reprise épidémique à l'automne ou à l'hiver est **attendue** du fait de la baisse de l'immunité populationnelle avec le temps et de la plus grande transmissibilité des coronavirus en saison froide. Il n'est pas possible de prédire si un ou plusieurs variants circuleront, et quels variants seront concernés par cette reprise épidémique, la co-circulation dépendant de la contagiosité relative des variants, et de la protection immunitaire croisée existant entre les variants. On peut espérer que le retentissement hospitalier associé à cette reprise d'un variant déjà connu sera gérable du fait de l'immunité croisée existant entre les variants ayant jusqu'à présent circulé, même si cette immunité croisée est imparfaite.
- **Scénario 3 : L'émergence d'un variant X doté d'une capacité d'échappement immunitaire et d'une contagiosité suffisante pour être responsable d'une nouvelle vague épidémique.** Cette émergence "réussie" pourrait survenir à tout moment, n'importe où dans le monde, avec une probabilité plus élevée dans les lieux où les mécanismes d'émergence sont les plus actifs : multiplication importante du virus, réservoir zoonotique, population immunodéprimée de grande taille. La sévérité des manifestations cliniques associées à ce nouveau variant est imprévisible, et peut aller vers une moindre ou une plus grande sévérité. Ce scénario a un niveau de probabilité relativement élevé.

B. QUELS OBJECTIFS POUR LA REPONSE SANITAIRE?

1. Vivre avec les sous-variants Omicron et la suite

La cinquième vague de l'épidémie a été très différente des précédentes. La forte contagiosité des variants d'Omicron a été associée à une moindre sévérité/gravité clinique, en raison du tropisme préférentiel pour les voies aériennes supérieures des premiers sous-variants, d'une immunité populationnelle élevée du fait de la couverture vaccinale élevée et des infections intervenues lors des vagues précédentes. Si l'efficacité de la vaccination pour réduire le risque d'infection et de COVID-19 léger à modéré reste moins performante avec les sous-variants d'Omicron qu'avec les variants précédents, la couverture vaccinale a permis une bonne protection contre les formes sévères et graves de la maladie.

Lors de la cinquième vague, un grand nombre de personnes ont été infectées par les sous-variants Omicron : environ 20 millions de personnes ont été testées positives en France entre le 01/01/2022 et le 31/05/2022. La désorganisation de la société a été limitée en raison d'une certaine anticipation associée à une responsabilisation des citoyens. Bien que notable, le retentissement sur le système hospitalier est resté sous contrôle.

Dans cette période, l'hospitalisation conventionnelle a été majoritaire, avec des taux variables d'occupation des lits de soins critiques ; une part importante de personnes hospitalisées porteuses du SARS-CoV-2 (« les COVID accessoires »), plutôt que des personnes hospitalisées pour des infections à SARS-CoV-2. Le taux d'occupation des lits de soins critiques par des patients atteints du COVID-19 était en moyenne d'environ 45% entre le 01/01/2022 et le 31/05/2022, avec un maximum de 80% à la mi-janvier 2022 et un minimum de 16% fin juin 2022. Les durées de séjour étaient plus courtes que dans les vagues précédentes. Entre le 01/01/2022 et le 31/05/2022, le nombre de patients admis quotidiennement en soins critiques a été de 172 en moyenne, le nombre cumulé de patients hospitalisés en soins critiques a été de 25 000 personnes. Des déprogrammations de soins, limitées dans le temps et dans l'espace, ont été nécessaires, quoique sans commune mesure avec ce qui a été connu lors des vagues précédentes.

Pour autant, le nombre de décès cumulés entre le 01/01/2022 et le 31/05/2022 est important avec environ 25 000 décès liés au COVID-19 selon Santé publique France. Ce chiffre, qui peut paraître élevé dans l'absolu et en comparaison avec la mortalité de vagues précédentes, n'a pour l'heure pas suscité de réaction particulièrement vive au sein de la population, qui a accueilli favorablement la levée complète des mesures de restriction des libertés individuelles et des contraintes. On notera que la proportion des plus de 85 ans parmi les décédés a beaucoup augmenté : à l'hôpital, elle est passée de 43% en mars-mai 2020 (première vague) à 83% en janvier-mars 2022 ; en EHPAD, elle est passée de 76% en mars-mai 2020 à 82% en janvier-mars 2022 (Communication de Jean-Marie Robine au Palais du Luxembourg ; 25-26 mars 2022).

Au regard du déroulement de la cinquième vague, une stratégie de type « vivre avec le virus » se dessine de fait dans un nouveau contexte épidémique. La cinquième vague semble avoir préfiguré l'impact de la circulation virale que nos concitoyens semblent prêts à accepter. Cette stratégie constitue un changement notable par rapport aux stratégies retenues depuis le début de l'épidémie. Elle conduit à limiter la circulation virus par des mesures volontaires, comme le respect des gestes barrières, le port du masque, en limitant autant que possible des contraintes collectives telles que le port obligatoire du masque ou la restriction des libertés individuelles (recours au passe sanitaire), tout en minimisant le risque de formes graves et de décès. Dans cette stratégie, les efforts se concentrent sur la prévention et le traitement précoce des personnes à risque de formes graves de la maladie. Protéger les plus fragiles, c'est d'abord les inviter ainsi que leur entourage à être à jour dans les doses de rappel vaccinal, à adopter ou maintenir les gestes barrière (porter le masque, bien aérer et à diminuer leurs contacts). C'est enfin mieux utiliser les antiviraux prophylactiques ou curatifs comme les anticorps monoclonaux thérapeutiques et l'antiviral Paxlovid (voir chapitre correspondant). Cela peut aller jusqu'à une meilleure sécurisation de quelques lieux clos de vie essentiels par le port du masque généralisé (ex : transports en commun).

Cette approche concède que le virus ne disparaîtra pas de nos vies et que l'immunité collective stérilisante est inaccessible. Elle admet plus ou moins tacitement, si elle était adoptée par les autorités et acceptée par la société qu'un nombre important de formes graves et de décès serait socialement accepté, voire attendu, dès lors que la vie économique et sociale ainsi que les libertés individuelles seraient préservées. Cette stratégie suppose que la population soit suffisamment protégée contre les formes graves de la maladie et que le système de soins soit en mesure de prendre en charge les personnes vulnérables, à risque de formes graves, notamment les patients immunodéprimés, cas contacts ou infectés, y compris leur hospitalisation pour les patients le nécessitant.

Cette stratégie tolère la circulation du virus et consent à la survenue d'effets qui ne sont pas négligeables en termes de mortalité et de morbidité, y compris différée, ni répartis de manière homogène au sein de la population. Cette stratégie a des effets socialement inégaux, au détriment des plus vulnérables, les risques d'exposition au virus ou de gravité des formes cliniques n'étant pas répartis de manière homogène au sein de la population. Ces inégalités sociales face à la maladie sont elles-mêmes à mettre en regard avec d'autres effets sociaux et économiques plus généraux, comme des perturbations de la vie économique et sociale, qui sont aussi susceptibles d'avoir des effets inégaux.

2. Les différentes options

Dans ce contexte de libre circulation du virus, des mesures de contrôle, visant à limiter la circulation du virus, telles que l'obligation du port du masque dans les transports en commun par exemple, peuvent néanmoins être réinstaurées lorsque l'impact sanitaire de la circulation virale est jugé trop important. La décision du niveau de circulation nécessitant un retour de mesures de contrôle constitue un choix politique et doit faire l'objet d'un débat dans la société. Plusieurs options peuvent être envisagées :

- **Option 1 - Approche centrée sur l'impact hospitalier** : dans cette option, le principal critère pour mettre en place des mesures de contrôle est l'incapacité attendue du système de soins à remplir sa mission, d'où l'impérieuse nécessité de développer toutes les stratégies permettant de réduire l'impact sur le système hospitalier. Dès lors, en absence de menace de saturation des services hospitaliers, cette stratégie tolère un niveau élevé de circulation du virus lors des vagues épidémiques, dès lors que les personnes à risque de formes graves sont protégées par la primovaccination et des rappels répétés, et par la prise en charge des personnes à risque de formes graves grâce à un accès aux traitements préventifs et aux traitements curatifs précoces (anticorps monoclonaux thérapeutiques, antiviraux directs). Cette option nécessite aussi une prise en charge optimale des patients malgré tout atteints de formes graves ainsi qu'un suivi des personnes affectées dans la durée (COVID-long). Cette option est privilégiée, même tacitement, si des mesures obligatoires de protection, de type port du masque obligatoire dans certains lieux, ne sont pas proposées par les autorités et sont peu acceptées par la population, et que la société

tolère parallèlement des niveaux élevés de mortalité et de morbidité, y compris un nombre important de cas de COVID-long.

- **Option 2 – Approche centrée sur une appréciation plus globale de l'impact sanitaire** (morbidité, mortalité, hôpital) ainsi que de l'impact économique (absentéisme au travail) d'une circulation virale importante. Dans cette option, l'impact sanitaire global est source de plus de préoccupations que dans l'option précédente (prise en compte sanitaire des risques pour les plus fragiles, de la morbidité dont COVID-long, du niveau de mortalité). L'impact économique associé à une circulation virale importante est aussi pris en compte (absentéisme). Les autorités et la société envisagent alors que des mesures de contrôle de la circulation virale, de type obligation du port du masque dans certains lieux, puissent être mises en œuvre pour diminuer cet impact et mieux sécuriser certains lieux de vie essentiels où les plus fragiles doivent se rendre (ex : transports en commun). Rappelons à ce propos que 71% des Français s'étaient déclarés favorables au retour du port du masque dans les transports dans un sondage IFOP pour le JDD publié le 29 juin 2022. Dans cette option, des mesures type obligation du port du masque pourraient être mises en œuvre avant que les hôpitaux ne soient mis en difficulté pour réduire l'impact global de l'épidémie lorsque l'incidence est élevée.

Cette option est privilégiée par le Conseil scientifique COVID-19 si les scénarios dans la vie réelle le permettent.

- **Option 3 - Approche centrée sur une volonté de contrôler l'épidémie par tous les moyens disponibles tout en gardant les espaces publics ouverts.** Dans cette option, les Français choisissent de limiter au maximum l'impact du COVID-19, qu'il s'agisse des formes sévères ou du COVID-long, tout en acceptant des mesures contraignantes, mais n'entravant pas leur libre circulation. Ces mesures incluent le port du masque généralisé dans les espaces publics, le traçage renforcé des contacts et l'isolement strict des cas, le dépistage systématique proposé à certaines populations, et des mesures de contrôle aux frontières incluant la quarantaine pour les passagers en provenance de pays considérés à risque. Certains pays ont réussi avec de telles mesures à maintenir la circulation du virus à des niveaux contrôlés en période pré-Omicron, mais n'ont pu empêcher une vague sévère avec l'arrivée de ce dernier variant comme à Hong Kong ou en Corée du Sud en mars 2022. Seul le Japon fait figure d'exception par sa capacité à contrôler la circulation et l'impact d'Omicron avec de telles mesures jusqu'à maintenant, sans qu'il soit possible de savoir si leur expérience est transposable à d'autres contextes socio-culturels, et dans quelle mesure une part de ce succès est attribuable aux efforts réalisés en parallèle dans l'amélioration de l'aération des lieux clos.

Quelque soit l'objectif visé, les mesures devront être proportionnées à la situation et limitées autant que possible dans le temps. L'expérience acquise au cours des différentes vagues, tant par les citoyens (auto-appropriation des mesures barrières, aération des locaux...) que par les collectivités et les autorités, sera très importante pour proportionner la réponse. L'expérience acquise devrait permettre à l'avenir d'éviter des mesures de restrictions des libertés

individuelles mais le recours à certaines mesures obligatoires, telles que le port du masque en milieu fermé et/ou fréquenté, reste plausible.

Une stratégie de type « Vivre avec le virus » semble possible et acceptable à l'automne 2022 sous certaines hypothèses. Elle est envisageable dans les scénarios 1 et 2, si les stratégies de prévention des formes graves pour les plus vulnérables sont suffisamment mises en œuvre. En dehors du scénario 3 (émergence d'un variant doté d'une capacité d'échappement immunitaire et d'une contagiosité suffisante pour être responsable d'une nouvelle vague épidémique), l'évolution plausible vers une circulation endémo-épidémique du virus, avec pour l'essentiel des formes mineures de la maladie et des formes parfois sévères chez les personnes les plus fragiles, notamment immunodéprimées, laisse envisager des options proches de la situation observée pendant la cinquième vague, au cours de laquelle les mesures de restriction ont été levées malgré une forte circulation virale.

Il reste toutefois différentes inconnues, susceptibles de rendre collectivement difficile ou impossible une telle stratégie, comme l'intensité de la circulation virale, la qualité de l'immunité populationnelle et surtout l'adhérence à des recommandations de prévention, qui pourraient être une dose de rappel vaccinal pour certaines populations à risque et pour les soignants. L'intensité de la vague BA.5, en dépit d'une circulation virale diminuée par les conditions estivales, doit être considérée comme un avertissement en cas de reprise à l'automne. Surtout, l'état du système de soin et sa capacité à accueillir un nombre important de patients à l'automne suscite aujourd'hui de graves inquiétudes, y compris de la part du Conseil scientifique. La capacité hospitalière peut constituer un facteur limitant la mise en œuvre ce type de stratégie.

Sur le plus long terme, il est important d'investir dès maintenant dans d'autres types de mesures innovantes, **notamment des mesures permettant d'améliorer de façon pérenne la qualité de l'air intérieur** (voir paragraphe correspondant). Ces investissements permettent de diminuer non seulement le risque d'infections respiratoires virales ou bactériennes, mais également les affections allergiques type asthme, les affections cardiovasculaires ou respiratoires associées à l'inhalation de particules, et l'inhalation de composants volatiles organiques potentiellement toxiques.

C. QUELS MOYENS POUR LA REPONSE SANITAIRE ?

1. Surveillance

a. Diagnostic

La surveillance des cas de COVID-19 en France est basée sur un accès gratuit au dépistage en autoprescription, et un recueil exhaustif des tests réalisés par les laboratoires, ainsi que de leurs résultats sur la base de données SIDEP. Cette stratégie permet d'avoir une information précise et en temps réel qui fournit une série d'indicateurs utilisés notamment pour suivre la dynamique épidémique, et pour alimenter les modèles prédictifs (taux de positivité, taux de

réinfection, incidence générale et par tranches d'âges, échecs vaccinaux, etc...). Ces données de surveillance colligent des informations des tests PCR et des tests antigéniques réalisés en laboratoire, ainsi que les tests antigéniques réalisés en pharmacie. Les autotests, utilisés depuis plusieurs mois, ne sont pas comptabilisés.

Seuls les tests PCR permettent de déterminer le variant responsable de l'infection. Ces tests plus longs à réaliser (en moyenne 24h) sont aujourd'hui minoritaires en suivi communautaire, mais encore majoritaires en suivi hospitalier.

Alors que la dynamique des vagues n'est certainement pas terminée, et qu'il persiste une diversité des virus circulants (variants BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.5, BA.5.1, etc...), il est indispensable de maintenir une capacité de réalisation de tests de proximité, ainsi qu'une capacité de séquençage permettant de suivre les variants en métropole et dans les territoires de l'outre-mer, tant pour des objectifs nationaux qu'internationaux (partage d'information via GISAID). Cette capacité importante, fait actuellement de la France un des contributeurs majeurs de la surveillance internationale (5^{ème} fournisseur de séquence en accès libre sur GISAID). Elle ne sera toutefois maintenue qu'en conservant pour au moins jusqu'à la fin de la période hivernale de 2022-2023 l'ensemble des outils permettant cette surveillance (SIDEF et son possible successeur ENDB, les enquêtes Flash de Santé Publique France, la capacité de PCR et de séquençage des laboratoires). L'ECDC a proposé un indicateur permettant de définir le nombre et pourcentage de séquençages nécessaires pour permettre la détection d'une circulation à faible niveau d'un variant. Il sera nécessaire de maintenir l'application de ce critère pour la phase de circulation du virus pour les mois à venir.

La période automno-hivernale va être complexe à lire du point de vue des virus respiratoires. La progressive « endémisation » du SARS-CoV-2 va avoir pour conséquence la reprise de la circulation des autres virus respiratoires (grippe et virus respiratoire syncytial notamment) pouvant rendre plus difficile la lecture des vagues épidémiques en cas de co-circulation. Cette nouvelle phase de la prise en charge du COVID-19 ne pourra pas reposer uniquement sur une surveillance clinique, et nécessitera de maintenir une capacité diagnostique pour l'ensemble des virus. Par ailleurs, il y a quelques signaux suggérant que des co-infections ou des infections séquentielles grippe plus infection à SARS-CoV-2 pouvaient être plus sévères chez les personnes fragiles (plus de 60 ans notamment). Un accès aux tests multiplex pourrait être facilité afin de bien caractériser les dynamiques de circulation virale, et d'identifier rapidement des situations cliniques pouvant conduire à une recrudescence des formes graves nécessitant un recours à l'hôpital. Une stratégie de prévention vaccinale combinant les vaccins grippe et COVID-19 devra être promue.

b. Dépistage dans les écoles pour mieux préserver leur ouverture

En l'absence d'apparition de variants disruptifs (scénarios 1 et 2), la stratégie « vivre avec le virus » est envisageable et l'enseignement pourra se dérouler normalement, la gestion des cas et des contacts à l'école se faisant selon les règles communes en vigueur. Le Conseil scientifique rappelle cependant l'importance de la transmission par aérosols en lieux clos, et de fait l'importance de l'usage de capteurs CO₂ pour estimer le risque d'une aération

insuffisante, et de purificateurs d'air. Il est important que les collectivités territoriales puissent s'en saisir, avec l'accompagnement mis en place par l'Etat.

En cas d'apparition d'un nouveau variant préoccupant (scénario 3) faisant peser une menace sur les personnes et sur le système hospitalier, le Conseil scientifique a, à de multiples reprises, signalé que **le dépistage itératif hebdomadaire par prélèvement salivaire** était la stratégie la plus adaptée pour permettre une limitation de la circulation virale avec le plus petit nombre de jours de classe perdus. Les autres stratégies avec dépistage réactifs sont moins efficaces et ont engendré une grande incompréhension en milieu scolaire sans bénéfice clair en termes de circulation virale.

Dans tous les cas, le Conseil scientifique réitère sa recommandation de rester très attentifs aux élèves les plus fragiles, soit issus de milieux défavorisés, soit présentant des difficultés scolaires et notamment des troubles des apprentissages.

c. Séquençage et eaux usées

La surveillance des eaux usées fournit des informations complémentaires à la surveillance clinique et virologique. Elle est un indicateur populationnel qui suit à la fois l'incidence (niveau de détection des séquences virale dans les eaux usées) et la diversité des variants circulants (séquençage des produits de PCR détectés). Elle peut aussi être un indicateur précoce d'apparition d'un nouveau variant. Le maintien et la structuration de cette surveillance sera utile, pour permettre le suivi du niveau de circulation du virus, notamment en cas de décroissance importante de l'incidence clinique.

2. La vaccination à l'été/automne 2022

La stratégie et les modalités opérationnelles de la politique vaccinale sont définies depuis de nombreux mois par la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité d'Orientation de la Stratégie Vaccinale (COSV). Ces deux instances ont rendu des avis récemment dans le contexte des vagues Omicron. Le Conseil scientifique souhaite ici apporter quelques éclairages en pleine vague épidémique associée au variant BA.5.

a. Efficacité des vaccins actuels et à venir (automne 2022) et leurs limites

- Les vaccins actuels (ARNm et autres) protègent très bien contre la survenue des formes sévères et graves. Cette protection qui s'appuie sur l'immunité B et T a une durée limitée en particulier chez les personnes de plus de 60 ans. Il est donc nécessaire de répéter les doses de rappel avec des délais qui actuellement sont de 6 mois pour les plus de 60 ans, et 3 mois pour les plus de 80 ans.
- Les mêmes vaccins ont un rôle limité sur la protection de l'infection et la transmission. Leur impact sur le niveau de la circulation virale en population est donc limité. Il nous manque donc actuellement un vaccin muqueux qui permettrait d'avoir une protection plus complète de l'infection.

- Plusieurs nouveaux vaccins, le vaccin bivalent Wuhan-Omicron BA.1 de Moderna m1273.214, les vaccins monovalent Omicron BA.1 voire bivalent Wuhan-BA.1 de Pfizer, **devraient être disponibles en octobre ou novembre 2022**. Le vaccin Sanofi à base de protéine recombinante devrait être disponible à la même date. Ces nouveaux vaccins ont une efficacité comparable aux précédents et peut-être mieux conservée sur les nouveaux variants Omicron.
- Le variant Omicron BA.5 a une sensibilité un peu diminuée par rapport aux vaccins monovalents ciblant BA.1. Le vaccin bivalent Wuhan-Omicron BA.1 de Moderna semble avoir une efficacité en partie conservée contre BA.5, et serait vraisemblablement plus adapté en cas d'émergence d'un nouveau variant (scénario 3). Moderna et Pfizer testent actuellement des vaccins incluant BA.4/BA.5 sans que l'on sache à quelle échéance ils pourraient être disponibles.

b. La 4^{ème} dose (2^{ème} rappel) doit être effectuée dès maintenant chez les personnes de plus de 60 ans et les personnes fragiles

- Plusieurs études récentes (Israël et Suède) montrent une diminution importante (60%-80%) du risque de formes graves ou de décès chez les plus de 60 ans et les plus de 80 ans ayant reçu une 4^{ème} dose de vaccin par rapport à ceux ayant reçu 3 doses.
- **En juillet 2022, il existe donc une urgence à vacciner les populations les plus âgées et/ou fragiles qui n'ont pas reçu encore leur 4^{ème} dose.** Cette 4^{ème} dose est efficace dès J10 pour prévenir de la survenue des formes graves selon les dernières données israéliennes.
- La 2^{ème} dose de rappel (4^{ème} dose) doit être administrée dès maintenant aux personnes âgées de plus de 60 ans, sans attendre les nouveaux vaccins en octobre prochain (délai depuis la troisième dose supérieure à 3 mois pour les plus de 80 ans et supérieur à 6 mois pour les plus de 60 ans).
- La répétition des doses (4^{ème}, 5^{ème} doses) avec des intervalles assez courts (donc situation différente de la grippe) n'entraîne pas de modification majeure au niveau du répertoire des lymphocytes B (ex vivo) et donc ne semble pas entraîner un épuisement immunitaire.
- L'accès à la vaccination est une priorité organisationnelle pour les autorités durant tout l'été.
- La 4^{ème} dose pourrait être ouverte aux moins de 60 ans à partir de l'automne 2022, et même avant chez les personnes de moins de 60 ans ayant des comorbidités.

c. La vaccination des enfants

Des recommandations sur la vaccination des enfants de 5 à 11 ans ont été récemment actualisées par le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale, la Haute Autorité de Santé ainsi que par la Société française de Pédiatrie. Sur ce sujet complexe, le Conseil scientifique COVID-19 souhaite faire, avec prudence, les remarques suivantes :

- 7% des enfants de 5 à 11 ans ont reçu une vaccination complète, c'est un des taux les plus bas d'Europe.
- Les enfants ont été très largement contaminés par les sous-variants Omicron, en particulier BA.1 et BA.2.
- Il est urgent de vacciner les enfants à risque ou immunosupprimés, une trop grande proportion d'entre eux ne l'est toujours pas.
- Les formes sévères ou graves sont rares avec les sous-variants Omicron chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, et exceptionnelles chez les enfants vaccinés.

d. La vaccination des soignants

- Les non-vaccinés : l'immense majorité des soignants des différents secteurs (hôpital, médico-social, ville) ont été vaccinés contre le COVID-19. On estime que seulement 75 médecins et pharmaciens parmi les 85 000 en exercice ont été suspendus du fait d'une absence de vaccination. Au niveau des infirmiers non vaccinés, les chiffres ont baissé au cours des derniers mois et ne concerneraient actuellement que 950 infirmiers suspendus parmi les 240 000 en exercice. En réalité, ces chiffres sont probablement un peu plus élevés en raison du caractère confidentiel de cette déclaration, mais restent limités. Un certain nombre d'infirmiers exerce une autre activité. Le Conseil National de l'Ordre des Infirmiers (CNOI) a exercé un important rôle de médiation depuis octobre 2021 et a pris une position très claire sur le fait qu'il s'agissait d'un problème limité et qu'avoir recours à ces infirmiers non vaccinés ne résoudrait en rien les besoins infirmiers actuels. La position du CNOI reste donc inchangée contre la réintégration des infirmiers non-vaccinés et pour un accompagnement pédagogique en parallèle.

La réintégration de ces soignants non-vaccinés est régulièrement posée. Mi-juillet 2022, alors que la 7^{ème} vague Omicron BA.2 est encore très présente, le Conseil scientifique est réservé sur une telle réintégration avec les arguments suivants :

- Un soignant doit privilégier l'ensemble des gestes et procédures pour ne pas contaminer les patients souvent fragiles qu'il prend en charge et pour limiter la survenue des clusters.
- La notion d'exemplarité et de valeurs associées aux soins reste essentielle pour la majorité des soignants.
- Au regard du nombre de personnes concernées, la réintégration de soignants non-vaccinés dans les équipes hospitalières n'aura probablement pas d'impact sur l'amélioration de l'organisation hospitalière.
- La réintégration de soignants non-vaccinés peut, au contraire, soulever des problèmes de rejet au sein des équipes de la part d'autres soignants, qui ne comprendraient pas cette réintégration.
- Les personnes vaccinées et infectées par le variant Delta sont porteuses d'une charge virale plus faible et moins durable que les non vaccinés infectés.
- L'apparition d'un nouveau variant plus sévère à l'automne (scénario 3) imposerait un retour à une vaccination ciblée sur certaines populations ou de certains métiers, la réintégration des soignants non-vaccinés rendrait ce type de décision très difficile.

- Le rappel vaccinal chez les soignants : la 3^{ème} dose est obligatoire dans cette population mais pas toujours réalisée. Elle est particulièrement importante chez les soignants porteurs de facteurs de risque.

3. Des traitements anti-COVID préventifs et curatifs insuffisamment prescrits par les professionnels de santé

a. Le Paxlovid est malconnu des médecins de première ligne et des pharmaciens

Depuis février 2022 (vague Omicron), le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid[®], laboratoire Pfizer), premier antiviral d'action directe, est actif *per os*, est disponible à la prescription et à la délivrance en France, dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, octroyée par la HAS en traitement curatif précoce pour les patients pauci-symptomatiques à risque élevé de forme grave de COVID-19.

L'essai clinique princeps, EPIC-HR, randomisé, en double aveugle contre placebo chez des patients adultes infectés par le SARS-CoV-2, pauci-symptomatiques, avec un facteur de risque d'évolution vers une forme grave et non vaccinés a montré, quand le Paxlovid[®] est pris dans les cinq premiers jours d'évolution de la maladie, une diminution des hospitalisations et ou des décès au 28^{ème} jour de traitement dans le bras Paxlovid[®] par rapport au placebo avec une réduction du risque relatif de 89%. A noter que cet effet protecteur du Paxlovid[®] n'est pas retrouvé chez les patients sans facteur de risque d'évolution vers une forme sévère (essai EPIC-SR) et que le Paxlovid[®] n'a pas non plus démontré d'efficacité en prophylaxie post-exposition (étude EPIC-PEP).

Les données en vie réelle sont cohérentes avec les résultats de l'essai EPIC-HR. Une étude israélienne, disponible en pre-print, conduite chez des patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, vaccinés ou non, infectés par le variant Omicron montre une réduction du risque d'hospitalisation de 67% et du risque de décès de 81% uniquement chez les patients de plus de 65 ans. Les résultats d'une autre étude observationnelle conduite à Hong-Kong pendant la vague BA.2 de février 2022 à avril 2022, publiée en pre-print aussi, vont dans le même sens. Dans cette étude, les patients ayant reçu du Paxlovid[®] ont eu une réduction de 67% du risque de progression de la maladie.

- En France, pour faciliter l'accès à ce médicament qui a eu une première autorisation d'accès précoce en février 2022, un circuit ambulatoire avec une prescription par le médecin traitant et une dispensation par le pharmacien d'officine est possible, à côté d'un circuit « classique » en établissement de santé. Malgré cela, les prescriptions ont été peu nombreuses en raison de freins :
 - Une perception par les soignants et les patients d'une moindre gravité du variant Omicron dans une population largement vaccinée ; on note pourtant un risque de survenue de forme grave non négligeable notamment chez des patients sévèrement immunodéprimés y compris pendant la vague Omicron.

- Un accès au médicament était initialement complexe pour les médecins généralistes et les pharmaciens ; malgré la simplification des procédures, l'information des professionnels reste encore probablement insuffisante.
- Des interactions médicamenteuses rendant la prescription de Paxlovid® difficile notamment chez les patients transplantés d'organe ou sous chimiothérapie, qui sont ceux qui en auraient le plus besoin car souvent non répondeurs à la vaccination anti-COVID-19. A noter de plus que le Paxlovid® est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (DFG < 30 mL/min) et les patients dialysés. **Les interactions peuvent être toutefois gérées chez une proportion importante de patients s'agissant d'un traitement de 5 jours, ce qui rendrait son utilisation plus large pour ces patients.**

Le Paxlovid® est actuellement la principale ressource médicamenteuse pour le traitement précoce des formes pauci-symptomatiques chez les patients à risque de forme grave de COVID-19 ; tout particulièrement ceux âgés de plus de 60 ans ou présentant une ou des comorbidités à haut risque de forme sévère de COVID-19 quel que soit leur âge, incluant les patients sévèrement immunodéprimés, chez qui la réponse au vaccin est plus faible; son activité n'est pas modifiée par les variants du lignage Omicron. Actuellement, entre 4 000 et 5 000 patients sont traités chaque semaine avec une augmentation récente, en particulier en ville. Ce nombre reste insuffisant en comparaison des Etats-Unis par exemple, où la stratégie Test & Treat a été déclarée prioritaire par les plus hautes autorités du pays.

Il faut d'urgence explorer les pistes qui permettraient de lever les réticences à son utilisation dans les situations à risque d'interactions médicamenteuses et de mieux accompagner les prescripteurs dans la gestion de ce risque. **La délivrance directe, sans prescription préalable par les pharmaciens, comme cela est réalisé aux Etats-Unis et probablement dans d'autres pays européens à court terme, est une piste intéressante à explorer pour une mise en place à l'automne.**

- A noter parmi les autres antiviraux par voie orale, le molnupiravir (Lagevrio®, laboratoire Merck), anti-polymérase, qui en France n'a pas eu d'autorisation d'accès précoce en raison d'une faible efficacité de prévention des formes graves. La HAS émet aussi des réserves sur le profil de tolérance identifié dans le programme non clinique : risque foetotoxique/tératogène, mutagène et des toxicités au niveau médullaire/hématologique sur les os et cartilage (avis de l'HAS de décembre 2021). A noter que son efficacité est non affectée par les mutations du lignage Omicron. Des données d'utilisation en vie réelle du molnupiravir à Hong-Kong pendant la vague BA.2 ont été publiées récemment en pre-print. Elles montrent une réduction du risque de progression de la maladie (HR = 0,53, IC95% = 0,46-0,62), aucune donnée de tolérance n'est mentionnée dans cette étude. Un essai clinique randomisé académique est en cours d'analyse.
- **L'antiviral S-217622 de Shionogi** est encore en phase III, et ne devrait donc pas être disponible avant l'automne 2022. Il partage le même mécanisme d'action que le Paxlovid® (anti-3CL protéase) mais son utilisation sera a priori moins contraignante s'agissant du

risque d'interactions médicamenteuses (absence de booster pharmacologique) même s'il n'en n'est pas dénué. Un point d'attention reste le risque d'effets secondaires rénaux et hépatiques qui devrait être précisé par l'essai de phase III en cours.

b. Anticorps monoclonaux

Depuis mars 2021, ont été mis à disposition différents anticorps monoclonaux initialement destinés au traitement curatif précoce de patients pauci-symptomatiques à risque de forme grave puis à la prophylaxie pré-exposition des patients à risque de forme grave à partir d'août 2021 et enfin pour le traitement curatif des patients hospitalisés à très haut risque de forme grave et non répondeurs à la vaccination anti-SARS-CoV-2, fin 2022. Le pouvoir neutralisant de ces anticorps monoclonaux *in vitro* est différent selon les variants. **Face aux variants du lignage Omicron, l'arsenal thérapeutique s'est nettement réduit.** Peu de données sont disponibles à ce jour sur la sensibilité de BA.4 et BA.5 aux anticorps monoclonaux disponibles en France : Ronaprève® et Xévudy® n'ont pas d'activité neutralisante *in vitro* contre les variants du lignage Omicron (y compris BA.4 et BA.5). Seul Evusheld® garderait une certaine activité neutralisante *in vitro* sur BA.4 et BA.5, inférieure à celle qu'il avait sur BA.2 et proche de celle qu'il avait sur BA.1.

En préventif (pré-exposition), chez les personnes non ou faiblement répondeuses à la vaccination et à très haut risque d'évolution vers une forme grave de la maladie, le groupe traitement viral de l'ANRS MIE recommande un traitement par Evusheld® avec la nécessité d'une augmentation de posologie à 300/300 mg par injection. En raison d'une baisse d'efficacité clinique avec le temps, il est maintenant recommandé de faire des injections d'Evusheld® tous les 6 mois. Cette prescription est insuffisamment effectuée par les équipes soignantes.

En curatif précoce, **le Paxlovid® reste le traitement curatif de première intention quel que soit le variant ou sous-variant de SARS-CoV-2. En cas de contre-indications au Paxlovid® (notamment liées aux interactions médicamenteuses)**, compte tenu de l'activité limitée d'Evusheld® vis-à-vis de BA.4 et BA.5, le groupe le groupe traitement antiviral de l'ANRS MIE préconise l'administration de Remdesivir® en traitement précoce (efficacité jugée décevante chez les patients sévères hospitalisés). **Evusheld®** peut être prescrit chez les patients présentant une contre-indication formelle au Paxlovid® et en cas de contre-indication rénale particulière ou d'impossibilité d'accès au Remdesivir®.

Un nouvel anticorps monoclonal garde une activité neutralisante vis-à-vis du lignage Omicron, le bebtelovimab (LY-COV1404), fabriqué par le laboratoire Lilly et autorisé aux Etats-Unis. Il n'est pour l'instant pas disponible en France. Le groupe traitement antiviral de l'ANRS MIE **a lancé un plaidoyer pour l'obtention de doses de bebtelovimab** pour élargir les options thérapeutiques à disposition des patients les plus vulnérables dans le contexte actuel.

A noter que les anticorps monoclonaux ont été globalement relativement peu prescrits avec toutefois une hétérogénéité des pratiques médicales sur le territoire. Au 15 mai 2022, d'après les données mises en ligne par l'ANSM, environ 10 000 et 20 000 demandes ont été acceptées

pour des anticorps monoclonaux respectivement en prophylaxie post-exposition et pré-exposition. Ces chiffres sont à mettre en regard du nombre de patients immunodéprimés éligibles à ces thérapeutiques, entre 50 000 et 300 000 (avis CS du 16 décembre 2021 « Anticiper la 6^{ème} vague »). Plusieurs freins peuvent être cités :

- Faible niveau de preuve d'efficacité dans les populations ciblées en France par l'indication - les patients à risque élevé de forme grave dont les patients immunodéprimés - et dans la population vaccinée à risque de forme grave (obèse, insuffisant cardiaque, insuffisant respiratoire, ...)
- Évolution rapide des connaissances sur l'efficacité des traitements avec l'émergence des variants (alpha puis Delta puis les Omicron) ;
- Médicaments en autorisation d'accès précoce sur plateforme dédiée ou d'accès compassionnel *via* e-Saturne, uniquement disponibles dans les hôpitaux ;
- Nécessité d'organisation de parcours de soins ambulatoires COVID *de novo*, dédiés à l'administration des anticorps chez les patients COVID+ ou nécessité d'augmentation des capacités d'accueil dans des structures type HDJ pour les administrations régulières (tous les mois ou tous les trimestres) des anticorps en prophylaxie pré-exposition, dans un contexte de forte tension en ressource humaines à l'hôpital.

Dans le contexte actuel d' « abandon généralisé » des mesures barrière et de perte d'efficacité de certains anticorps monoclonaux contre les variants du lignage Omicron, le Conseil scientifique souhaite insister sur les points suivants :

- Afin d'aider les médecins dans la prescription de Paxlovid[®], dorénavant médicament de droit commun, construire un outil informatisé qui pourra être facilement interrogé pour gérer les interactions médicamenteuses. Il pourrait même être proposé dans une stratégie de « test and treat » de proposer aux pharmaciens qui réalisent des tests antigéniques SARS-CoV-2 d'assurer la prescription de Paxlovid[®] en concertation avec le médecin traitant.
- Afin d'augmenter la prophylaxie pré-exposition chez les patients non ou faiblement répondeurs à la vaccination à risque élevé de forme grave recevant une prophylaxie pré-exposition : i/ les informer systématiquement et nominativement *via* l'Assurance Maladie de la nécessité d'un nouveau rappel vaccinal, de leur éligibilité aux anticorps monoclonaux et leur communiquer les organisations territoriales qui pourraient les prendre en charge ; ii/ simplifier l'accès aux anticorps monoclonaux en prophylaxie pré-exposition, comme Evusheld[®] par exemple, en les reconnaissant comme médicament de droit commun. La médecine de ville pourrait ainsi assurer la suite des prises en charge initiées en établissement de santé. Cela permettrait aussi aux patients les plus éloignés de leur centre spécialisé de prise en charge post-greffe, le plus souvent, de bénéficier de cette thérapeutique à domicile. Les données rassurantes de pharmacovigilance autorisent aussi une utilisation extrahospitalière de ces molécules ;
- Afin d'améliorer les connaissances médicales, rédiger un document synthétique et régulièrement mis à jour, où figureraient toutes les informations concernant les anticorps

monoclonaux (nom, « spectre anti-variant », indications -PrEP, PEP ou curatif-, modalités d'administration, posologie, fréquence d'administration, modalités de délivrance) et leurs stratégies d'utilisation en combinaison avec la réponse immunitaire à la vaccination ; de plus le Conseil scientifique demande au gouvernement de mettre tout en œuvre pour que le bebtelovimab, le seul anticorps monoclonal actif sur BA.5 actuellement, soit le plus rapidement disponible en France.

4. Aération et purification d'air

La réalisation du rôle important joué par les aérosols dans la transmission du SARS-CoV-2 a conduit à intensifier les recommandations visant à améliorer le renouvellement et la purification de l'air dans les lieux fermés, au-delà du port du masque qui reste une mesure très efficace là où il est possible en continu. Dans son avis du 28 avril 2021, le Haut Conseil de Santé Publique recommande d'ouvrir les fenêtres au moins 5 minutes toutes les heures. Le Conseil scientifique rappelle l'intérêt de la mesure du CO₂ comme indicateur du renouvellement d'air dans une pièce, et l'utilité des capteurs de CO₂ portables pour effectuer ces mesures (avis HCSP 21 janvier 2022). Dans les situations où la ventilation et l'aération sont difficiles, les systèmes de filtration mobiles dits HEPA, notamment 13 et 14, sont reconnus comme les plus efficaces. Leur installation doit être envisagée en priorité dans les espaces clos abritant des personnes vulnérables (EHPAD), ou des personnes ne pouvant porter le masque en continu (ex : écoles, salles de sport en intérieur).

Parmi les études que l'on peut citer :

- Une étude avec des simulateurs respiratoires a estimé que les filtres HEPA seuls pouvaient diminuer l'exposition aux aérosols de 65%, les masques seuls de 72%, et l'association masques et filtres HEPA de 90%.
- Une étude positionnant des filtres HEPA dans des classes avec fenêtres et portes fermées a montré leur capacité à réduire de 90% la concentration d'aérosols en moins de 30 mn.
- Une étude en écoles primaire aux Etats-Unis (enfants âgés de 5 à 11 ans) a montré une réduction de 35% de l'incidence de l'infection par le SARS-CoV-2 dans 87 écoles ayant amélioré la ventilation (aération) comparées à 31 écoles qui ne l'ont pas fait, et de 48% dans 31 écoles qui ont associé ventilation et filtration.

Les investissements à réaliser selon les moyens immédiatement disponibles peuvent être limités (ouverture des fenêtres, maintenance des systèmes de ventilation, ventilateurs, capteurs de CO₂), ou déjà intégrer les filtres mobiles HEPA dans les lieux où ils pourraient être bénéfiques. **Des investissements plus conséquents visant à améliorer la qualité de l'air intérieur par une meilleure ventilation des bâtiments doivent être dès maintenant envisagés** pour toute construction sachant que la qualité de l'air intérieur permet de diminuer non seulement le risque d'infections respiratoires virales ou bactériennes, mais également les affections allergiques type asthme, les affections cardiovasculaires ou respiratoires associées à l'inhalation de particules, et l'inhalation de composants volatiles organiques potentiellement toxiques.

III. POINTS D'ATTENTION

A. RETENTISSEMENT CLINIQUE DE L'INFECTION

1. COVID-long

La plupart des personnes infectées par le SARS-CoV2 guérissent complètement. D'autres ont des symptômes persistants communément appelés « COVID-long » ou « forme prolongée du COVID-19 » ou « COVID-19 de longue durée ». Les symptômes ainsi répertoriés par l'OMS et le CDC sont polymorphes. Leur multiplicité et leur combinaison variable d'un patient à un autre en compliquent l'évaluation en terme de mécanismes et de cible d'investigation. En dehors de la dysgueusie et de l'anosmie, les symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent être à tort sur- ou sous-attribués à l'infection à SARS-CoV-2.

Depuis octobre 2021, le COVID-long a une définition OMS sous la terminologie anglo-saxonne « post-Covid condition ». Elle définit la persistance de symptômes au-delà de 2 mois d'une infection certaine ou probable par le SARS-COV-2. Les symptômes peuvent se développer à distance de l'épisode aigu, en général dans les 3 mois. Les Réponses Rapides de la HAS proposent de considérer des symptômes comme persistants s'ils sont objectivés au-delà d'un mois, selon l'hypothèse (ou le postulat) qu'une prise en charge précoce peut permettre d'éviter une persistance longue des symptômes. A noter que cette définition s'applique aux individus ayant connu un COVID-19 ne nécessitant pas une hospitalisation initiale et également à ceux ayant été hospitalisés.

Les symptômes les plus fréquents rapportés comme liés à l'infection par le SARS-CoV-2 sont l'asthénie, l'anosmie, la dyspnée, les troubles de la concentration, de l'attention et de la mémoire. En population générale, la persistance d'un seul symptôme suffit au diagnostic de COVID-long. Cependant, il existe une sous-population dont la taille est pour l'heure indéfinie qui reste multi-symptomatique longtemps après l'infection, et pour laquelle certaines manifestations, notamment neurologiques peuvent s'aggraver avec le temps.

Les travaux les plus récents conduits en population générale suggèrent qu'environ 30% des personnes déclarant avoir fait un COVID-19 ont des symptômes persistant au moins 3 mois. Pour les patients hospitalisés, environ 60% ont des symptômes persistants à 6 mois de l'infection aiguë.

Les facteurs de risque retrouvés de manière concordante dans la littérature sont l'âge avancé, le sexe féminin, le nombre de symptômes présents initialement, la nécessité d'une hospitalisation initiale. Un Index de masse corporelle (IMC), le tabagisme ou d'autres comorbidités comme les antécédents d'anxiété/dépression, de diabète, de pathologies respiratoires chroniques sont également retrouvés de manière variable selon les études et les symptômes (ou regroupement syndromique) étudiés.

La vaccination semble avoir un effet bénéfique dans la prévention du COVID-long avec un risque d'avoir des symptômes persistants 28 jours après l'infection diminué de moitié en cas de vaccination (OR 0,51, IC à 95% 0,32–0,82; p=0,006).

L'impact des variants sur la fréquence du COVID-long est complexe à estimer en raison de multiples facteurs confondants (contact avec les variants antérieurs, vaccination, modifications du mode de vie et du contexte pandémique). Une étude rapporte que le risque de COVID-long est diminué de moitié avec une infection par Omicron par rapport à une infection par le variant Delta. Cette étude confirme également l'intérêt de la vaccination sur le COVID-long post-Omicron (OR 0,24 IC à 95% 0,20-0,32). Même si une infection par le variant Omicron semble moins à risque de se prolonger par un COVID-long, étant donné le nombre de personnes infectées par ce variant depuis janvier 2022 en France, le nombre possible de personnes souffrant d'un COVID-long reste élevé et posera les problèmes de leur prise en charge (et de leur suivi échéant au sein de cohortes) sur le court, moyen et long terme.

L'ensemble des travaux pré-cités concernent la population adulte. Les études en population pédiatrique sont rares et sujet à un biais supplémentaire lié à la difficulté du recueil des signes et symptômes chez l'enfant et l'adolescent. Les symptômes semblant être les plus prévalents sont les troubles de l'humeur, la fatigue, les troubles du sommeil et les céphalées. La part attribuable au phénomène infectieux ou au contexte de la pandémie reste à déterminer. La proportion de COVID-long dans la population pédiatrique infectée par le SARS-CoV-2 est estimée à environ 25% à 4 semaines et en dessous de 10% à 2 mois.

La physiopathologie du COVID-long n'est pas univoque et les hypothèses sont nombreuses (si l'on considère le type d'expression clinique, neurologique, respiratoire, musculo-squelettique, d'expression syndromique 'fatigue chronique') et possiblement non exclusives :

- La persistance du virus dans l'organisme à distance de l'infection. Cependant les travaux scientifiques actuels se basent sur des preuves indirectes de la présence du virus, notamment dans la muqueuse olfactive et digestive.
- La persistance d'une réaction inflammatoire systémique anormale (mécanisme post-infectieux). Il a été montré qu'en comparaison avec des témoins ou des individus infectés par d'autres coronavirus ou par le virus de la grippe, un taux plasmatique de protéines de la réaction inflammatoire persiste à un niveau élevé chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2. Ce profil d'inflammation persistante est néanmoins également retrouvé chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 et qui ne relatent pas de symptômes persistants.
- La conséquence de l'atteinte endothéliale lors de la phase aiguë de l'infection.
- Des troubles fonctionnels ou psychiques qui peuvent être cause ou conséquence des symptômes
- La conséquence d'une altération persistante du microbiote (au niveau des muqueuses) liée à l'infection (dysbiose).

Le lien entre les anomalies décrites et les symptômes restent encore à déterminer.

Le caractère poly-symptomatologique et fluctuant de ces manifestations cliniques, génère des interrogations et des inquiétudes pour les patients et les cliniciens. A ce jour, aucune publication scientifique ne démontre la supériorité d'une prise en charge par rapport à une autre, mais de nombreux travaux sont en cours pour évaluer les différentes modalités proposées.

Une prise en charge multidisciplinaire et pluriprofessionnelle, coordonnée, peut être réalisée en soins de santé primaires dans la grande majorité des cas, orientant si besoin vers les médecins spécialistes et associant les professions paramédicales qui jouent un rôle prépondérant (kinésithérapeutes neuropsychologues, orthophonistes). Pour les cas complexes, l'organisation peut, selon l'offre de soins sur les territoires, être orientée via les acteurs locaux de la coordination et de l'orientation : dispositifs d'appui à la coordination (DAC) et Communautés professionnelles territoriales de Santé (CPTS). Des services hospitaliers de spécialités médicales (médecine interne, maladies infectieuses, pneumologie, rhumatologie, neurologie, rééducation fonctionnelle) peuvent avoir un rôle (en recours de réseau ville-hôpital) dans la prise en charge coordonnée des cas complexes. 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 et mise à jour en mars 2022, la HAS présente les stratégies de premier recours et des fiches techniques associées, permettant de proposer les explorations cliniques et paracliniques nécessaires selon les atteintes d'organe et/ou les symptômes présentés dans le cadre de cette prise en charge holistique et multidisciplinaire. Elles permettent également d'identifier les situations d'urgence et les situations qui nécessitent un recours spécialisé.

D'autres conséquences sur la santé de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été décrites. Ainsi, la littérature scientifique a rapporté un risque augmenté de nombreux événements médicaux dans les suites d'une infection par le SARS-CoV-2. Le diagnostic de diabète, les événements cardiovasculaires, neurologiques et rénaux voient leur fréquence augmentée de manière significatives dans les 6 mois suivant l'infection. Ces événements peuvent s'expliquer soit par la décompensation liée à l'infection de pathologies sous-jacentes non encore repérées (phénomène bien connu de la révélation d'un diabète lors d'une infection virale) soit par le tropisme vasculaire très particulier de l'infection par le SARS-CoV-2.

Dans son avis du 11 mars 2021 « Anticiper et différencier les stratégies pour sortir des phases aiguës de l'épidémie », le Conseil scientifique avait formulé quelques recommandations :

- 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.

Actuellement, plus de 80 publications françaises s'intéressent de manière directe ou indirecte au phénomène COVID-long et plus d'un tiers ont été publiées dans des revues de premier rang (Q1).

L'ANRS-MIE a proposé en 2021 et en 2022 deux appels à projets (AAP) permettant le financement de 27 projets à hauteur de 10 millions d'euros. A ces projets s'ajoutent

ceux financés par le CAPNET. L'intérêt porté sur la question semble grandissant, le nombre de demande de financement ayant doublé entre les AAP.

Ces projets couvrent les questions épidémiologiques et l'étude du fardeau associé à la maladie. Différentes hypothèses physiopathologiques sont explorées au travers d'une atteinte d'organe (ou de système) spécifique ou par l'analyse de l'inflammation et de l'immunité.

- Le système de soins doit anticiper de toute urgence ce problème de santé publique afin de garantir aux patients atteints de COVID-long, le bénéfice d'une prise en charge précoce et adaptée. Les associations de patients atteints de COVID-long doivent être reconnues et impliquées non seulement dans la caractérisation de ce syndrome COVID-long mais aussi dans la prise en charge et la recherche.

2. Santé mentale

L'impact de la pandémie COVID-19 sur la santé mentale est maintenant bien établi, allant de la dégradation de certains paramètres de santé mentale en population générale, jusqu'à l'augmentation de troubles psychiatriques, tout particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes.

Les données en population générale française retrouvent une dégradation de plusieurs paramètres de santé mentale, comprenant des troubles du sommeil, des manifestations anxieuses et dépressives principalement (étude COVIPREV, Santé Publique France), avec l'identification de facteurs de risque tels que l'âge (sujets jeunes), des difficultés économiques, et des antécédents de troubles psychiatriques. En mai 2022, tous les indicateurs restent significativement plus élevés qu'en période hors épidémie : pensées suicidaires (11,3% des personnes versus 4,7 %), symptômes dépressifs (15,1% versus 9,8%), anxiété (25,4% vs 13,5%). Comparativement aux données datant du début de la pandémie, les données plus récentes montrent un maintien du niveau d'anxiété, une diminution du niveau de dépression mais une augmentation des pensées suicidaires. En revanche, on n'observe pas la même augmentation de gestes suicidaires chez les adultes que chez les plus jeunes.

Depuis l'automne 2020 (au moment de la 2ème vague et par conséquent de la 2ème série de mesures de freinage de la circulation du virus et à la suite de la rentrée scolaire post estivale) est constatée une forte augmentation des demandes de soins ambulatoires et hospitaliers pour les adolescents en raison de troubles anxieux et dépressifs, ainsi que d'idéations et de gestes suicidaires (Cousien et al 2021). Les données de Santé Publique France rapportent une augmentation des passages aux urgences pour ces mêmes troubles, en significative augmentation comparativement aux 2 années précédentes (pour les 11-17 ans en 2021: augmentation de + 60 % pour les troubles dépressifs et de +126% pour les gestes suicidaires) (données issues du réseau OSCOUR représentant 93% des passages aux urgences en France). Ces données restent préoccupantes en mai 2022 avec une persistance de chiffres élevés,

supérieurs aux années précédentes pour les gestes suicidaires et les troubles dépressifs, en sachant par ailleurs que tous les patients souffrant de troubles psychiatriques ne passent pas tous par des urgences d'hôpitaux généraux. Les mêmes constats sont faits dans d'autres pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis (Yard et al, 2021). Les décès par suicide sur l'année 2020 n'étaient pas augmentés mais nous ne disposons pas à l'heure actuelle de ces chiffres pour l'année 2021. Les hypothèses étiopathogéniques sont multiples (climat anxigène lié à la pandémie ou à d'autres contextes, discontinuité et difficultés scolaires, difficultés intra familiales, difficultés économiques, diminution des liens sociaux, exposition accrue aux écrans, antécédent de troubles des apprentissages ou psychiatriques, ...).

Une autre population à risque de présenter des symptômes psychiatriques et cognitifs selon plusieurs études est celle des personnes ayant été malades du COVID-19. Une étude de cohorte sur un très large échantillon rapporte une augmentation significative de troubles anxieux et dépressifs, de troubles de l'adaptation, de troubles du sommeil, de troubles cognitifs et d'abus de substances comparativement à deux groupes contrôles (Yan Xie et al, BMJ 2022) *.

En dernier lieu, il est essentiel de souligner que cette dégradation des paramètres de santé mentale, mais surtout l'augmentation de la nécessité de soins psychiatriques chez les adolescents et jeunes adultes survient dans un contexte de crise hospitalière et de très grande tension de la psychiatrie en France (manque d'infirmiers et de médecins, déficit de lits d'hospitalisation notamment en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent) et à l'étranger. Divers rapports ont alerté sur cette situation (rapport sur la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, M. Amiel, Sénat 2017 et rapport du Défenseur des droits, C. Hédon, 2021).

Une optimisation des ressources sur chaque territoire est indispensable, après avoir ciblé les réalités de terrain, sur les acteurs de soins de santé primaires disponibles et mobilisables. Il faut quitter la vision encore trop hospitalo-centrée, pour ouvrir vers des pistes de travail coordonné et pluridisciplinaire.

**troubles anxieux : Hazard Ratio= 1.35, (IC 1.30-1.39))/ troubles dépressifs HR=1.39 (IC 1.34-1.43)/ stress et troubles de l'adaptation HR=1.38 (IC 1.34-1.43)/ troubles cognitifs HR=1.80 (IC 1.72-1.89)/troubles du sommeil HR=1.41 (IC 1.38-1.45).*

B. FRAGILITE DES HOPITAUX DANS PLUSIEURS PAYS EUROPEENS

1. Un épuisement de l'hôpital

Depuis mars 2020, les services hospitaliers ont constitué un élément clé de la réponse à pandémie en lien avec la dégradation de l'état de santé de patients nécessitant des soins critiques ou conventionnels. Les capacités des services hospitaliers à faire face à un afflux de patients lors des vagues successives ont été l'objet d'un engagement intense et prolongé des personnels hospitaliers. Elles ont aussi été un point de vigilance des autorités sanitaires, y compris du Conseil scientifique, conscient des effets délétères qu'auraient d'éventuelles

situations de saturation, en termes de pertes de chances pour des patients atteints de COVID-19 comme pour tous les autres patients nécessitant des soins hospitaliers.

L'attention portée aux services hospitaliers a donné lieu à une relative adaptation des capacités hospitalières, notamment en soins critiques, ainsi qu'à des mesures exceptionnelles d'organisation (plans blancs, déprogrammations, réorganisations de services, autonomie conférée aux professionnels...). Elle a aussi induit, en amont de l'hospitalisation, des mesures de santé publique parfois très contraignantes, visant à éviter un risque de saturation des services hospitaliers, observés dans certains pays. Ce risque a été largement évité. Dans la très grande majorité des cas, l'afflux de patients a été absorbé dans des conditions certes difficiles mais ne dérogeant pas aux exigences cliniques et éthiques ordinaires.

Pour autant, les effets de l'épidémie sur l'hôpital ont été majeurs. S'ils n'ont pas pris les formes brutales et immédiates redoutées, ils sont aujourd'hui plus insidieux, tant en France qu'à l'étranger. Ils prennent des formes plus diffuses et différées. Il importe d'en prendre la mesure après deux ans d'épidémie. L'hôpital se heurte à un état avancé d'épuisement, qui confine localement à des situations de rupture. Après avoir traversé toute l'épidémie, de nombreux personnels soignants quittent l'hôpital. Des postes de médecins, de personnels infirmiers, de personnels médico-techniques ou d'internes (pour les terrains de stages exposés) restent non pourvus, notamment dans certaines spécialités. Ces difficultés provoquent des fermetures de lits ou de services ainsi que des réductions de capacité, faute de personnels disponibles. Ces moindres capacités peuvent constituer, dans certains territoires, des pertes de chance pour les malades, qui ne peuvent plus, dans certains cas, être traités dans des délais décents selon les meilleurs standards.

Ces réactions traduisent une appréciation globalement négative de leurs conditions de travail par les professionnels de santé, toutes catégories confondues. Selon une récente enquête d'opinion (Odoxa, mai 2022), seulement 49% des professionnels de santé sont aujourd'hui satisfaits de leurs conditions de travail, alors que 70% des actifs le sont. L'insatisfaction concerne 60% des infirmiers et aides-soignants, ce qui éclaire les choix que certains réalisent de quitter leur emploi.

L'épuisement avancé de l'hôpital n'est pas sans lien avec les conditions d'entrée du système hospitalier dans l'épidémie, alors vécues par de nombreux soignants comme très dégradées. Pas moins de 92% des professionnels de santé, toutes catégories confondues, pensent que les métiers de la santé sont « plus difficiles que les autres » et 95% qu'ils sont moins attractifs qu'auparavant (Odoxa, mai 2022). La situation d'épuisement n'est pas spécifique à la France, d'autres pays se heurtant à des difficultés du même ordre. Il n'est sans doute pas non plus spécifique au secteur de la santé, d'autres secteurs étant confrontés à diverses formes d'absentéisme et de retrait, dans un contexte plus général de recomposition des rapports au travail, parfois thématiquement sous le nom de « grande démission ».

Au fil de l'épidémie, le lien entre le système hospitalier et le reste de la population s'est distendu aux yeux de nombreux professionnels. Le meilleur contrôle de l'épidémie, obtenu grâce à la vaccination, a rendu possible des stratégies moins contraignantes pour l'ensemble de la population. Les effets induits par la circulation du virus, qui est restée parfois intense, ont alors surtout reposé sur les services de soins et plus singulièrement sur les services hospitaliers, qui ont dû absorber pendant de longs mois un flux important de patients en situation critique, ainsi que les décès consécutifs.

Dans ces conditions, les personnels hospitaliers ont pu avoir le sentiment qu'il leur était demandé beaucoup – parce que tel était leur mission et leur devoir – alors qu'il était parallèlement demandé moins qu'auparavant au reste de la population, dont une partie a en outre exprimé le souhait de s'exonérer de mesures sanitaires de prévention. Ce décalage a pu induire un hiatus entre le sens, la motivation et les exigences attachés au soin, d'une part, et ce qui était vécu par certains soignants comme un manque de considération.

Après plusieurs vagues épidémiques, l'hôpital sort épuisé, au point de voir certaines de ses missions essentielles mises en péril. Le Conseil scientifique avait alerté sur ces difficultés dans plusieurs de ces avis. Il souhaite de nouveau insister solennellement sur cette situation, non seulement parce qu'elle fait suite à l'épidémie, et mérite d'être prise en compte au regard de ses effets délétères sur les soins, mais aussi parce qu'elle obère la capacité à faire face à de nouvelles vagues épidémiques.

Le Conseil scientifique tient par ailleurs à souligner que les mesures qui devront permettre à l'hôpital de faire face ne peuvent être efficaces sans prendre en compte son rôle et ses liens avec l'ensemble du système de santé, et plus singulièrement avec les soins de santé primaire. La perspective de soins coordonnés, territorialisés, en capacité d'assurer des permanences des soins efficaces constituent une exigence collective, valorisant une démarche intégrative et correspondant aux situations cliniques liées au vieillissement de la population, en période de crise comme en période ordinaire. Ces évolutions sont attendues par un grand nombre de professionnels de santé, dans et hors des établissements de santé, après que beaucoup ont fait l'expérience de difficultés critiques au cours temps de l'épidémie. Faute de telles évolutions, les patients les plus vulnérables, en raison de leur âge, de leurs pathologies, de leurs conditions économiques et sociales, de leurs territoires de vie ou de leur isolement, et de l'offre de soins, risquent de rester plus éloignés de parcours de soins de qualité, aux dépens de leur santé, de l'efficacité des services de santé et d'une conception moins inégalitaire de notre protection sociale.

2. La situation particulière des urgences pour l'été 2022

Si aujourd'hui la médecine d'urgence et le métier de soignant sont en tête de pont de la crise, n'oublions pas le manque de personnel criant qui concerne l'ensemble des spécialités hospitalières et des missions qui lui sont attribuées. Enfin, la différence de traitement du

statut des hospitalo-universitaires qui reste à ce jour, et malgré le Ségur 2 toujours pas mis en place, non résolu est à souligner.

Revenant à la crise des urgences, deux pendants critiques doivent être distingués, en l'occurrence d'une part l'aval et d'autre part l'amont des urgences :

(1) La majoration de l'aval non géré de la médecine d'urgence et des hospitalisations non programmées, rémanent depuis plus de vingt ans. Une des raisons de ce défaut d'aval renvoie aux conséquences d'un niveau inégalé de fermeture des lits d'hospitalisation conventionnelle et de ce fait, à une politique consentie de virage ambulatoire amorcé depuis ces dix dernières années. Une autre raison qui vient désormais s'ajouter pour expliquer la fermeture des lits d'hospitalisation conventionnelle mais aussi de SSR et CRF, est aujourd'hui celle du manque de personnel soignant (parfois spécifiques en termes de compétence) nécessaire à la prise en charge sécurisée du patient et à la dignité des conditions d'exercice des missions. Enfin, un point d'achoppement supplémentaire depuis la crise du COVID-19 s'ajoute de manière conjoncturelle, celui de l'orientation de l'usage de chambres doubles vers la chambre seule, imposée par les conditions de prévention du risque viral lié à la pandémie. Dans ce contexte, l'offre en gériatrie et le manque de personnels médico-soignant pointé par la Fédération Hospitalière de France (FHF), et souvent peu considérée, a montré ses limites et l'effet délétère sur les fonctionnements des services d'accueil des urgences.

(2) Le démasquage de la gestion de l'amont de la médecine d'urgence, attestant non seulement une coordination déficiente mais en l'état la rupture devenue abyssale entre les mondes des missions dévolues à la médecine de première ligne (entre autres libérale) et celles de deuxième ligne (entre autres hospitalière), en contexte de désertification médicale des territoires ruraux comme urbains et périurbains. Cette situation renvoie aux situations d'impasse relatées par plusieurs faits récents affectant en particulier des structures d'urgence urbaines et métropolitaines et ultra-marines en France.

Le Conseil scientifique note que l'Etat a pris des engagements pour faire face à période estivale, au-delà du Ségur.

C. POPULATIONS A RISQUE

1. Populations fragiles et précaires

L'impact de l'épidémie est fortement différencié socialement. Les populations défavorisées et précaires sont d'une part exposées à un risque individuel très élevé de développer des formes graves d'infection à SARS-CoV-2, donc à risque d'hospitalisation et de décès, et moins vaccinées que la population générale ; et d'autre part plus sévèrement et plus durablement impactés par les conséquences de la pandémie tant sur le plan économique que sur le plan de la santé mentale en raison de liens complexes avec la précarité.

Dès la première vague, les données épidémiologiques nationales et internationales ont établi que les populations en situation de précarité sont davantage vulnérables à l'infection en raison de leurs moins bonnes conditions de vie et à la survenue de formes graves (du fait probable d'un état de santé antérieur défavorable). Selon les données publiées par l'Insee à partir des décès enregistrés à l'état civil, la Seine-Saint-Denis enregistre le plus fort taux de surmortalité en Île-de-France, sur la période du 1er mars au 19 avril. Elle est ainsi de 130 % environ, contre 74 % à Paris et 122 % dans les Hauts-de-Seine en prenant en compte le lieu du décès et non le lieu de résidence des personnes décédées. A partir des taux de mortalité en fonction du lieu de résidence, la surmortalité passe à 134 %, contre 114 % pour les Hauts-de-Seine, et 99 % pour Paris. Des chiffres bien supérieurs aux autres départements de la région. Le risque accru d'infection serait notamment lié à la densité de population au sein des groupes de population précaires (Roederer et al, Lancet Public Health 2021).

Les données de Santé Publique France sur une cohorte de personnes précaires de plus de 15 ans incluant 170 000 personnes bénéficiant d'une Complémentaire Santé Solidaire, une aide Médicale d'Etat, qu'elles soient sous tutelle, réfugiées ou demandeurs d'asile indiquent au 6 mars 2022 un taux de primo-vaccinés une dose de 79,7%, un taux de primo-vaccinés deux doses de 78,2% et une couverture en rappel de seulement 56,5% (Santé Publique France, Vaccination contre le COVID-19, rapport du 6 mars 2022).

L'étude des évolutions de l'aide alimentaire, en tant que marqueur du basculement dans la grande pauvreté, s'inscrit dans la démarche d'observation des impacts sociaux de la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19. Ainsi, un dispositif de suivi de l'aide alimentaire en France a été mis en place par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee) et la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), en collaboration avec le secteur associatif et l'Union Nationale des Centres Communaux et intercommunaux d'Action Sociale (UNCCAS). La DRESS a publié en janvier 2022 une étude sur l'activité des structures de distribution d'aide alimentaire au printemps 2021, comparée à celle d'avant la crise sanitaire. Elle analyse la façon dont ces centres ont perçu l'impact de la crise sur leur fréquentation et le profil des bénéficiaires. La plupart des centres de distribution d'aide alimentaire ont signalé une hausse au printemps 2021 :

- De leur **fréquentation** ;
- Du volume des **denrées distribuées** (+10,6% contre +2,9% entre 2018 et 2019) ;
- De la part des **nouvelles inscriptions** parmi l'ensemble des personnes aidées (+7,3% contre +4,4%).

Il existe de grandes disparités territoriales avec notamment une hausse importante du nombre de bénéficiaires dans les centres de distribution de Provence-Alpes-Côte d'Azur (+37%), de l'Île-de-France (+35%) et de l'Outre-mer (+31%) et dans les centres implantés dans des unités urbaines très peuplées (500 000 habitants ou plus), qui sont les plus touchés. Les Pays de la Loire, la Normandie, l'Auvergne-Rhône-Alpes et le Grand Est ont été, quant à eux, relativement épargnés par la crise : le nombre de bénéficiaires y est resté globalement stable ou a diminué. Les données des réseaux associatifs confirment la perception des centres de distribution.

L'évolution des publics accueillis reflète la composition sociale des territoires. Par exemple, les centres situés dans des communes où résident une part importante de 18-24 ans (comme les villes universitaires) ont vu croître la part des jeunes et des étudiants parmi leurs publics.

Les centres de distribution implantés au sein de grandes unités urbaines exposées à la pauvreté et au chômage ont connu une plus forte croissance d'activité et ont reçu davantage de femmes, d'étudiants et de non-francophones qu'avant la crise.

Une partie de la population des jeunes de 18 – 25 ans n'est mentionnée dans aucune étude, mais a également beaucoup souffert de la crise ; ce sont les jeunes sortis trop précocement du système scolaire qui sans emploi, sans formation et qui n'ont eu aucun soutien durant cette crise. Nombre d'entre eux vivent à la rue ou sont hébergés de façon très précaire.

Dans les trois régions où se situent les centres les plus touchés par la crise sanitaire, des catégories de population ont intensifié leur recours à l'aide alimentaire :

- En Île-de-France, les personnes seules, les travailleurs précaires et les étudiants ;
- En Paca, les non-francophones, les travailleurs précaires, les femmes et les familles monoparentales ;
- En Outre-mer, les familles monoparentales, les femmes et les chômeurs.

Une stratégie de type « vivre avec le virus » (scénario 1 et 2) se dessine pour les mois à venir et les populations précaires comme les populations de patients immunodéprimés seront exposées à la survenue des formes graves d'infection. **Ainsi, le Conseil scientifique préconise de mettre tout en œuvre pour augmenter le niveau de couverture vaccinale avec dose de rappel des populations les plus précaires.** Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a publié plusieurs notes sur lesquelles s'appuyer pour atteindre cet objectif (Note du 4 mars 2021 relatif à la vaccination des personnes en situation de grande précarité ; Avis du 14 juin 2021 relatif au renforcement de la communication à destination des migrants et des personnes issues de l'immigration ; Note du 23 mars 2022 : disparités sociales d'accès et de recours à la vaccination anti-COVID-19).

En cas de scénario 3 : L'émergence d'un variant X doté d'une capacité d'échappement et d'une contagiosité suffisante pour être responsable d'une nouvelle vague épidémique le Conseil scientifique recommande de s'appuyer sur les 3 recommandations-socle publiées dans le rapport d'étude participative du Mouvement ATD Quart Monde « pour mieux traverser les crises et surtout rétablir la justice et la dignité en temps ordinaire » :

- 1^{ère} recommandation-socle : toujours associer les personnes en situation de précarité aux prises de décisions à tous les niveaux (de la vie nationale à locale), avec le souci et les moyens d'aller chercher celles qui sont les plus éloignées.

- 2^{ème} recommandation-socle : privilégier les mesures permanentes et durables, maintenues en situation de crise pour que les plus pauvres disposent d'un véritable filet de sécurité, et en allant à la rencontre.
- 3^{ème} recommandation-socle : en situation de crise ne jamais tout fermer et maintenir le lien humain avec des services minimum (publics et associatifs) et un accès à des droits et à des interlocuteurs pour éviter aux personnes l'aggravation de leur situation.

Dans tous les cas, le Conseil scientifique estime particulièrement important de poursuivre et de renforcer :

- **L'ensemble des mesures de solidarité mises en place à destination des populations précaires sans oublier les populations les plus jeunes et notamment les populations étudiantes qui ont été durement touchées par la crise sanitaire ;**
- **La prise en charge psychologique spécifique de ces populations.**

2. Patients immunodéprimés

Dans sa note d'actualisation du 19 janvier 2022 « la vague omicron : une vague très différente des précédentes », le Conseil scientifique soulignait l'inégalité frappant, face au COVID-19, une partie spécifique de la population constituée des personnes sévèrement immunodéprimées, qui sont entre 200 000 et 400 000 en France, qu'elles soient transplantées d'organes, dialysées, atteintes de certains cancers, de déficits immunitaires héréditaires, de maladies auto-immunes et/ou sous traitement immunosuppresseur fort. Il proposait une série de recommandations, intégrant et complétant les avis du HCSP, de la HAS, et du COSV.

Depuis, la situation reste alarmante :

- i) Les personnes immunodéprimées sont à haut risque de décès en cas de contamination et représentaient environ 40 % des malades hospitalisés en réanimation pour COVID-19 en mars 2022, selon les associations de personnes immunodéprimées.
- ii) Du fait de leurs traitements ou de leurs maladies sous-jacentes, la vaccination est peu ou pas efficace malgré des doses répétées de vaccin. En ce qui concerne le (premier) rappel, essentiel pour renforcer la protection contre les formes graves, on constate un déficit du taux de couverture vaccinale très net pour certaines pathologies, comme les transplantés (de 44% pour les transplantés du poumon à seulement 56,6% pour les transplantés du foie), les dialysés chroniques (53,2%) les patients infectés par le VIH (70,2%) comme l'a rappelé le COSV dans sa note du 28 mars 2022 « Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre le COVID-19 ».

Tableau : Couverture vaccinale par pathologie au 05/06/2022 – Data vaccin COVID

Type de pathologie		Taux de rappel sur la population éligible
Cancer colorectal en phase active de traitement	108 500	81,5 %
Cancer de la prostate en phase active de traitement	179 750	86,1%
Cancer du poumon en phase active de traitement	52 280	80%
Cancer du sein en phase active de traitement	200 630	81,2
Autres cancers en phase active de traitements	636 290	80,6%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	275 790	78,5%
Dialyse chronique	40 300	53,2%
Sclérose en plaques		
Infection par le VIH	145 290	70,2%
Transplantation cardiaque	1420	48,3%
Transplantation pulmonaire	1170	44%
Transplantation hépatique	4320	56,6%
Transplantation rénale	39 990	50,8%
Population générale	38 900 000	81,4%

(Source : <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/home/>).

- iii) Bien que la prophylaxie par l'anticorps monoclonal Evusheld soit disponible et recommandée depuis décembre 2021, seulement 30 000 doses environ ont été administrées en France, avec de fortes disparités régionales, et les traitements curatifs sont peu prescrits (voir chapitre « Traitements »).
- iv) Les personnes immunodéprimées doivent de plus faire face aux conséquences tant de l'auto-isolément que des formes de discrimination et d'exclusion de l'espace public qui se développent, loin de la bulle de compréhension, d'empathie, de solidarité et de protection qui serait nécessaire autour de cette population d'invisibles.

Une stratégie de type « vivre avec le virus » (scénarios 1 et 2) qui se dessine pour les mois à venir impose de tout faire pour limiter l'impact de l'infection dans cette population de patients.

Dans ce contexte, le Conseil scientifique tient à rappeler :

- i) L'importance de poursuivre l'effort de la vaccination dans cette population encore insuffisamment protégée par une première dose de rappel. Le COSV a notamment publié une note le 14 avril 2022 au sujet du renforcement du taux de rappel des patients hémodyalisés. Une cinquième dose de vaccin peut parfois être nécessaire.
- ii) L'urgence d'une prise en charge plus réactive, personnalisée et actualisée à l'endroit de l'activité des agents thérapeutiques proposés (ces patients doivent le cas échéant bénéficier d'une prophylaxie pré-exposition ou de traitement post-exposition par anticorps monoclonaux thérapeutiques ou d'un traitement par le Paxlovid en cas d'infection). La mise en place au niveau national d'un programme d'« aller vers » les patients appartenant à ces filières de soin afin de leur faciliter l'accès à une prise en charge adaptée comme recommandé dans notre dernier avis sur le sujet, est fortement attendu par les associations de personnes immunodéprimées, qui

constatent ne pas être entendues. **Les moyens dévolus à ces prises en charge doivent être augmentés notamment par le renforcement des capacités d'hospitalisations de jour dédiées.**

- iii) La nécessité de la conservation des mesures de protection individuelles pour se protéger ou protéger des proches immunodéprimés.

3. Population âgée

La population âgée doit bénéficier des propositions décrites au chapitre « Populations fragiles et précaires » car intégrant à la fois pour une partie d'entre elle les mêmes enjeux de précarité, et devant bénéficier selon les évolutions des recommandations de la HAS des traitements prophylactiques, ce qui est très peu le cas jusqu'ici.

L'information ciblée tant sur les mesures de protection individuelle que de vaccination pour le public sénior doit être plus claire, plus fréquente, et plus anticipée dans les reprises épidémiques à venir.

Un soutien logistique fort pour les EHPAD doit s'inscrire de manière pérenne pour les années à venir dans un plan vaccinal construit et cohérent pour les campagnes hivernales. La politique vaccinale pour le public âgé, et en particulier en établissement, doit être repensée avec les organismes en charge de la Santé Publique, diffusée et suivie, avec des indicateurs opposables. Cette politique doit intégrer les soignants en charge de ces populations à très haut risque.

Pour la population âgée ambulatoire, les acteurs de soins de santé primaire (en particulier médecins généralistes, pharmaciens, IDE et kinésithérapeutes libéraux) doivent être impliqués de manière plus organisée et plus efficiente, avec maîtrise des enjeux de communication, d'éducation, de bonnes pratiques, de logistique (pour les vaccins et les traitements prophylactiques) et d'indicateurs opposables de performance.

Dans cette perspective « vivre avec le virus », il conviendra d'être vigilant sur toute mesure restrictive concernant les EHPAD, afin d'avoir un suivi territorial des établissements pour éviter toute sous ou surprotection. Actuellement, l'application des règles par les établissements peut être très différente entre eux ce qui crée des inégalités flagrantes.

D. AMELIORATION SUR LE PLUS LONG TERME DE L'ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE

1. Bases de données biomédicales

Renforcer la performance de la surveillance épidémiologique et les bases de données médicales pour évaluer la tolérance et l'efficacité des vaccins en temps et vie réelle.

Plusieurs pays ont évalué l'efficacité et la tolérance des vaccins COVID-19 en s'appuyant sur les bases de données de compagnies d'assurance médicale (ex : CLALIT en Israël, ou Vétérans aux Etats-Unis), ou en fusionnant plusieurs bases de données (ex : diagnostics, hospitalisation

et vaccin COVID-19) grâce à des identifiants communs (ex : Qatar ou Angleterre). Ces études sont essentielles en temps de crise, permettant d'évaluer l'efficacité vaccinale en vie réelle, et parfois quasiment en temps réel, un facteur important lors de l'émergence de nouveaux variants capables d'échappement vaccinal, alors que l'efficacité vaccinale tend à diminuer à distance de la dernière injection. Ces études permettent l'évaluation de l'efficacité vaccinale contre l'infection, qu'elle soit symptomatique ou non, mais également contre la morbidité sévère (hospitalisation en soins conventionnels ou critiques), et le décès. Les tailles d'échantillon considérables (parfois plusieurs millions d'individus) de ces analyses permettent également des analyses en sous-groupes selon l'âge, les comorbidités, et les vaccins utilisés. Enfin, l'incidence d'évènements rares (ex : myocardites) peut être comparée entre vaccinés et non-vaccinés, permettant d'estimer le sur-risque d'effets indésirables attribuable au vaccin, y compris pour des effets rares pour lesquels les essais de phase 3 n'ont pu être concluants. Les méthodologies d'analyse sont maintenant bien établies, permettant la reconstruction de cohortes rétrospectives, ou une estimation de l'efficacité vaccinale via une étude cas témoins à tests négatifs appelée en anglais « test-negative design ».

En France, la liaison entre le Système National des Données de Santé (SNDS) et la base vaccinale COVID-19 (VAC-SI) a permis des analyses similaires, mais s'est heurtée à des délais d'accès aux données parfois peu compatibles avec la nécessité d'obtenir des résultats rapidement. De même, Santé Publique France a récemment fusionné grâce à un identifiant basé sur le nom de famille, le prénom, et la date de naissance les bases de données de diagnostic (SI-DEP), vaccination (VAC-SI), et hospitalisation (SI-VIC), mais l'exercice s'est avéré complexe et peu reproductible. **Il nous paraît essentiel qu'une réflexion soit engagée au décours de cette crise sanitaire pour permettre à la France de se doter d'un dispositif de fusion et d'analyse de ses bases de données médicales activable en temps de crise** afin de permettre des analyses semblables à celles présentées plus haut. Cela nécessite un effort d'ordre technique pour s'assurer que la France a la capacité de générer des bases de données similaires aux bases de données étrangères. Il faut ensuite s'assurer que **les équipes de recherche spécialisées dans l'analyse de ces données puissent avoir un accès rapide et simplifié à ces bases.** Dans le contexte français, cet accès peut être difficile si les données sont considérées comme identifiantes. Il faut réfléchir à des systèmes permettant de partager ces données facilement et rapidement avec les équipes de recherche, dans le respect de la réglementation et de la sécurité des données même s'il faut certainement faire preuve de plus de souplesse et d'agilité sur les aspects réglementaires qui a beaucoup impacté la recherche française durant cette crise.

2. De la surveillance des variants dans le réservoir animal à l'approche intégrée « One Health »

Le SARS-CoV-2 est sorti d'un réservoir animal pour s'adapter à l'homme. Cette origine zoonotique récente explique que la possibilité d'une infection « reverse » dans un autre réservoir que l'homme est possible, plus particulièrement chez les mammifères mustélidés.

Cette composante rétro-zoonotique a déjà été observée avec l'infection des élevages de vison en Europe, en particulier au Danemark, suivie d'une réintroduction du virus chez l'homme. Aujourd'hui, le virus SARS-CoV-2 a été détecté dans 36 pays chez 23 espèces animales, dont les visons mais aussi des chats, chiens, lions, tigres ou même hippopotame et plus récemment des cervidés en Amérique du Nord, où il semble avoir diffusé de manière très large. Plusieurs articles récents suggèrent des épisodes de rétro-zoonose à partir de hamster, cerfs et même d'un chat.

Lors des épisodes de rétro-zoonose, le virus réalise un certain nombre de mutations d'adaptation à son nouvel hôte animal, conduisant à des modifications dans les gènes internes et dans la protéine de spicule. Ces mutations entraînent une modification qui peut être très significative pour les virus, avec un risque important d'acquisition de facteurs de sévérité et/ou d'échappement immunitaire. Le virus Omicron pourrait être un virus qui a émergé du fait d'une rétro-zoonose, l'autre hypothèse majeure avancée serait la circulation du virus sur une longue période chez une personne immunodéprimée.

Cette évolution théorique du virus rend nécessaire de faire un suivi de la circulation de ces virus dans différents réservoirs potentiels, où le virus a déjà été introduit, et de conduire des mesures de contrôles strictes pour éviter tout épisode rétro-zoonotique, à l'image de ce qui est réalisé pour la prévention de la grippe aviaire.

Il faut noter que le risque de rétro-zoonose additionne non seulement les mutations d'adaptation, mais aussi un risque de recombinaison génétique avec un autre virus zoonotique, la circulation des beta-coronavirus dans différents réservoirs étant très fréquente.

L'OMS, l'OMSA et la FAO ont publié le 7 mars 2022 une déclaration conjointe sur l'importance prioritaire de la surveillance de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les animaux sauvages et de la prévention de la formation de réservoirs animaux.

Outre ces besoins évidents de surveillance conjointe santé animale / santé humaine, l'analyse de la crise sanitaire actuelle doit refaire penser les approches intégrées de santé dans le cadre One Health. Une nouvelle définition du One Health, très inclusive en terme de disciplines et acteurs à mobiliser, a d'ailleurs été publiée par le One Health High Level Expert Panel (OHHLEP) et soutenue par la quadripartite (OMS, OMSA, FAO, UNEP).

A l'échelle nationale, de nombreuses actions tant au niveau de la recherche qu'à celui des institutions sont nécessaires pour répondre aux enjeux associés aux crises sanitaires et renforcer l'approche One Health. Ces mesures ont été détaillées dans l'avis du Conseil scientifique du 8 février 2022. En voici les éléments clés à l'échelle nationale :

1. Mettre en place une plateforme interministérielle One Health placée au plus haut niveau du gouvernement qui associerait différentes expertises scientifiques. Cette plateforme aurait pour rôle d'analyser et actualiser régulièrement les risques majeurs d'émergence de pathogènes dans l'environnement, chez les animaux ou chez l'homme et de les partager en toute transparence avec toutes les parties prenantes

2. Etablir une surveillance conjointe de la santé animale et de la santé humaine pour les zoonoses. Ceci impliquerait de Renforcer l'implication du Ministère en charge de la santé et de Santé Publique France dans les plateformes d'épidémiologie-surveillance multi-acteurs mises en place par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. La surveillance conjointe de virus émergents dans la population animale et humaine pourrait permettre d'anticiper une émergence chez l'homme, pour peu qu'on établisse à minima une liste de pathogènes à surveiller et qu'on mette en œuvre des recherches rapidement chez l'homme et chez l'animal en cas de détection. A ce titre, des travaux ont déjà commencé avec la mise en place d'un groupe de travail, sous l'égide de l'ANRS MIE, multidisciplinaire du monde animal, environnement et humain pour établir une liste de pathogènes à potentiel épidémique.
3. Renforcer le développement d'actions One Health entre les ministères en charge de la Santé, de l'Agriculture et de l'Environnement, leurs agences (en particulier Santé publique France et l'Anses) et les autorités régionales (ARS, DDPP, ...) en favorisant les interactions opérationnelles avec les secteurs de la santé animale et de l'environnement, dans une vision renouvelée de la Santé publique.
4. Mobiliser et intégrer l'émulation des entités institutionnelles portées par les territoires à travers des projets néo-régionaux et euro-régionaux d'ordre opérationnel, et d'évaluation de l'action publique dans l'évaluation et les interventions sur le complexe santé humaine, animale et socio-écologique systémique.
5. Favoriser le rapprochement des laboratoires de référence du ministère de la santé (CNR) et de l'agriculture et de l'alimentation (LNR) par des financements communs, voire une double tutelle
6. Identifier les déficits de surveillance des émergences à l'interface santé humaine - santé animale et redéfinir les responsabilités ministérielles : des pathogènes ou maladies d'intérêt de santé publique peuvent circuler dans les élevages ou chez les arthropodes vecteurs sans relever directement de la responsabilité du ministère de l'agriculture car non catégorisés (exemple du virus de l'influenza porcine, surveillance influenza aviaire H5N8 chez l'homme, du virus CCHF chez l'animal...). La responsabilité de surveillance et de la gestion de ces maladies doit être redéfinie.
7. Mettre en œuvre rapidement les moyens de la mobilisation des experts en santé animale et des experts en santé humaine dès le début des crises sanitaires.
8. Impliquer l'hôpital, des infectiologues jusqu'aux réanimateurs, afin qu'ils puissent rapporter des événements cliniques anormaux et sévères sans étiologie repérée (maladie X), en particulier si elle se révèle d'importation. Mobiliser les équipes de recherche sur des diagnostics rapides et innovants des maladies infectieuses sévères d'origine indéterminée. Faciliter la remontée d'information rapide ainsi que le retour sur le suivi des cas pour avancer dans la démarche diagnostic.

9. Lever les blocages administratifs pour la mobilisation des laboratoires de recherche et des laboratoires vétérinaires sur le diagnostic et le séquençage en temps de crise : faciliter pour ces laboratoires la préparation des échantillons par les CHU, leur inactivation, leur fourniture, faciliter également l'enregistrement des résultats et leur diffusion aux différents acteurs, notamment dans les territoires outre-mer où les capacités sont limitées.
10. Favoriser les recherches à l'interface environnement/santé animale/santé humaine concernant les zoonoses en renforçant les collaborations entre institutions (ANSES/CIRAD/INRAE/INSERM/IRD/IP...) et les échanges de données et d'information, notamment à travers l'ANRS MIE. Cette vision intègre la nécessité d'une collaboration Nord-Sud.
11. S'appuyer sur les réseaux partenariaux de recherche et implantations françaises dans les régions d'outre-mer et dans « les pays du Sud » pour que la France soit moteur pour l'Europe d'un recherche/surveillance intégrée One Health dans les zones d'émergence en favorisant les partenariats/études « Sud-Sud ».

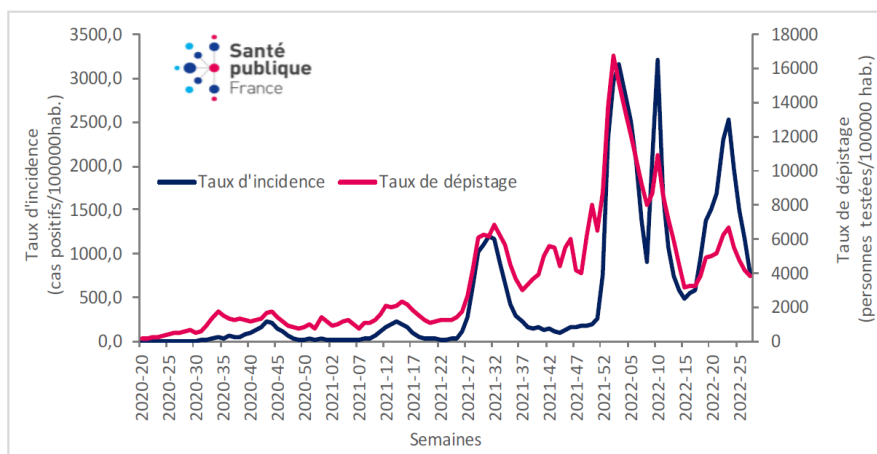
Ce renforcement en France des approches One Health dans les institutions, la surveillance des émergences, la recherche et l'éducation devait permettre à la France d'être aussi plus visible, voire moteur, dans les actions Européennes et internationales.

IV. SITUATION EN OUTRE-MER

La situation sanitaire dans l'outre-mer a presque toujours été désynchronisée de celle de la métropole. Sur la vague Omicron, on a pu constater des situations contrastées selon les DROM.

L'incidence en Martinique a augmenté depuis début mai jusqu'à atteindre un pic à 2500 la semaine du 7 au 13 juin probablement au moins en partie imputable au variant BA.5, pour redescendre à 783 la semaine du 4 au 10 juillet. L'impact hospitalier est important avec 100% des lits occupés. Le plan blanc a été réactivé le 10 juin seulement 1 mois après avoir été levé afin de tenter de limiter l'impact sur les autres hospitalisations de médecine et chirurgies. Cette vague est la 3^{ème} de depuis l'arrivée le début de l'année (pic d'incidence à 3000 mi-janvier et début mars).

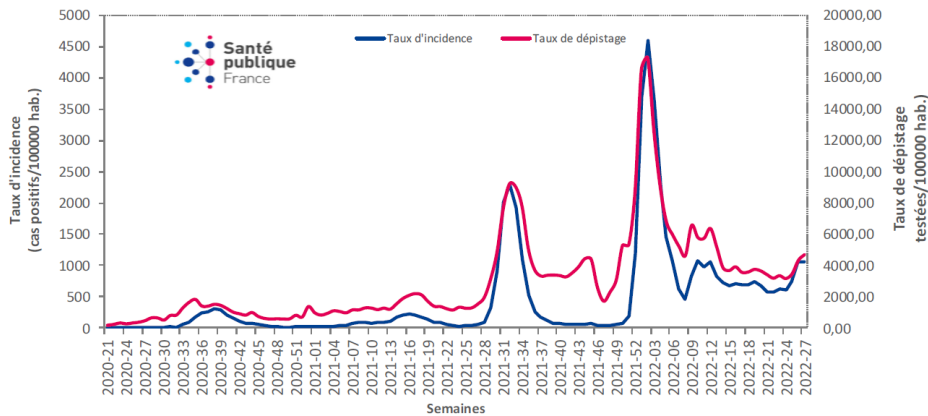
Figure 1 : Evolution des taux d'incidence et taux de dépistage par semaine depuis la semaine 2020-20, Martinique (données au 13/07/2022)



Source : SH-DEP_ exploitation Santé publique France

En Guadeloupe, la dernière vague a été décalée par rapport à la Martinique avec une incidence qui semble se stabiliser la semaine du 4 au 10 juillet à 1056 et des indicateurs hospitaliers élevés qui ont induit le déclenchement du plan blanc le 8 juillet. A saint Martin et Saint Barthelemy, l'incidence a aussi augmenté dans la même temporalité qu'en Guadeloupe pour atteindre respectivement 552 et 1077 la semaine du 4 au 10 juillet. La seconde vague de l'année début mars a été beaucoup plus modérée en Guadeloupe (pic d'incidence à 1000) tandis que la première a été plus importante qu'en Martinique (pic d'incidence à 4500)

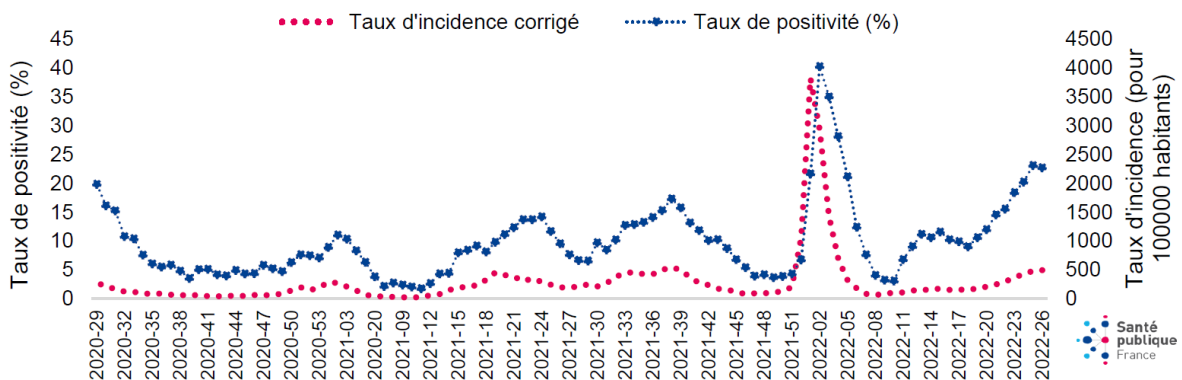
Figure 1 : Evolution des taux d'incidence et taux de dépistage par semaine depuis la semaine 2020-21, Guadeloupe (données au 13/07/2022)



Source : surveillance individuelle (2020-09 - 2020-20) et SIDEP (à partir de 2020-21), exploitation Santé publique France

En Guyane le pic d'incidence a atteint presque 4000 début janvier et l'incidence remonte modérément depuis la semaine du 7 au 13 juin et semble avoir atteint un pic à 491 la semaine du 27 juin au 3 juillet.

Figure 1. Evolution des taux d'incidence et de positivité par semaine en Guyane, mai 2020 à juillet 2022
(Source : SI-DEP, Exploitation : SpFrance)

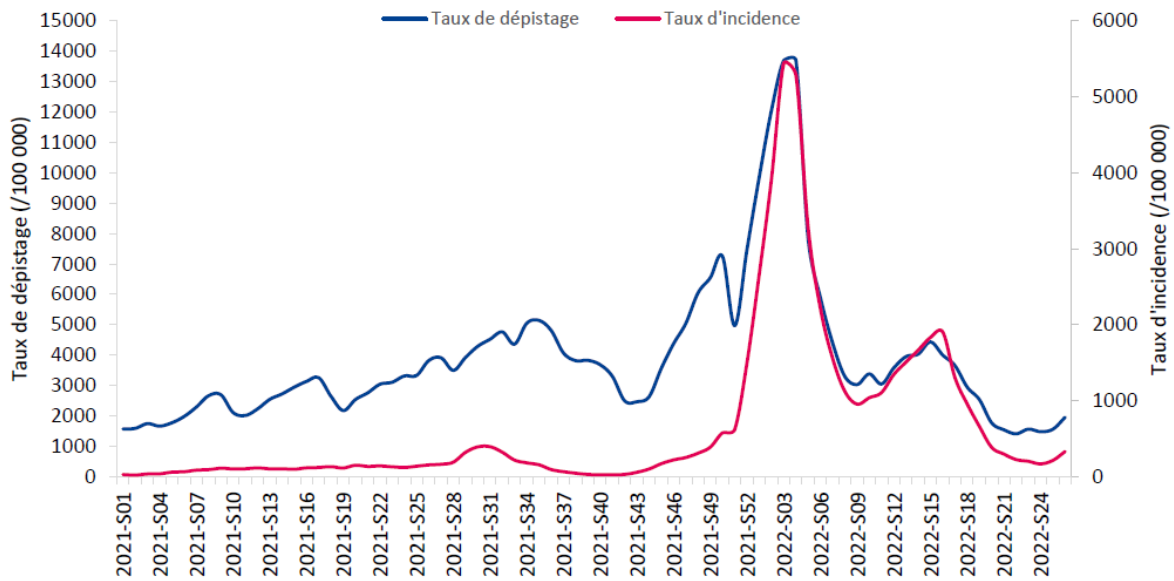


Il faut noter que les pics d'incidences très élevés en Martinique, Guadeloupe et Guyane ont eu lieu malgré des couvre feux instaurés entre le 5 décembre et le 31 mars en Martinique, entre le 6 janvier et le 31 mars en Guadeloupe et entre le 7 janvier et le 22 février 2022 en Guyane. L'état d'urgence sanitaire a pris fin en Guyane le 3 mars et en Guadeloupe et Martinique le 31 mars 2022.

A la Réunion le taux d'incidence a baissé pendant 8 semaines et commence à réaugmenter la semaine du 20 au 26 juin et atteint 410 la semaine du 3 au 9 juillet. Le pic de fin janvier a été particulièrement important avec une incidence ayant atteint 5500, suivi d'un second pic deuxième quinzaine d'avril autour de 2000.

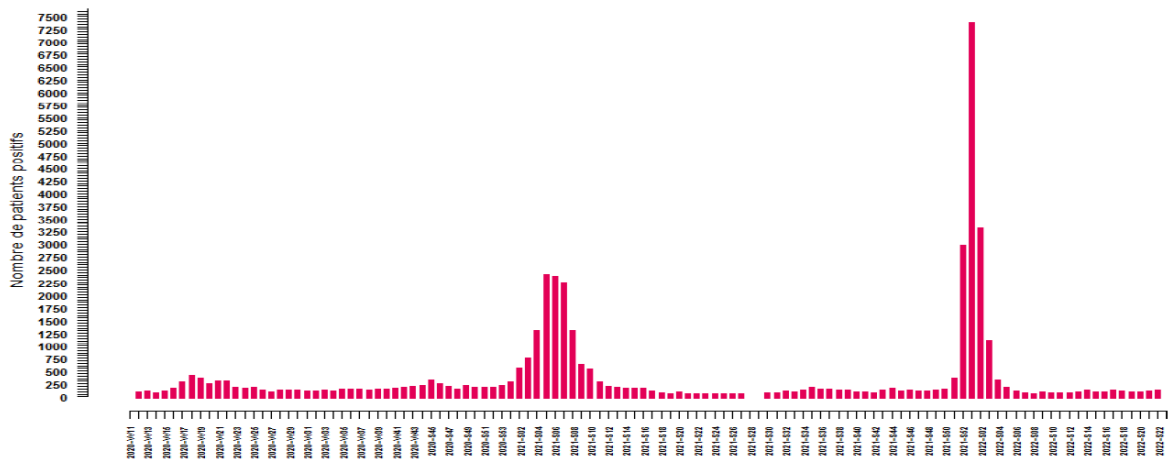
Le couvre-feu à la Réunion a été instauré du 1^{er} janvier au 28 février 2022.

Figure 1. Evolution du taux d'incidence (rouge) et du taux de dépistage (bleu) du SARS-CoV-2 (pour 100 000 habitants), La Réunion, S01/2021 à S26/2022, au 06 juillet 2022 (Source : SI-DEP - exploitation : Santé publique France)



L'incidence reste très faible à Mayotte. Elle est à 72 la semaine du 4 au 10 juillet mais est passée au-dessus de 50 pour la première fois depuis fin janvier après un pic tout début janvier à 2500.

Figure 1. Evolution hebdomadaire du nombre de nouveaux cas confirmés de COVID-19 parmi les personnes domiciliées à Mayotte (Source : laboratoire du Centre Hospitalier de Mayotte, laboratoire privé de Mayotte, SIDEP et laboratoire du CHU de La Réunion- exploitation : Santé publique France)



La Nouvelle Calédonie, Saint Pierre et Miquelon et la Polynésie Française n'ont pas été épargnés par la circulation d'Omicron.

Wallis et Futuna est le seul territoire outre-mer français à n'avoir pas eu de cas autochtone lié à Omicron (pas de cas autochtone depuis juillet 2021). Les arrivées y sont soumises à un contrôle strict, une septaine en sas hôtelier.

- **VACCINATION OUTRE-MER**

En Martinique, Guadeloupe et Guyane le niveau de vaccination reste très faible avec respectivement 47%, 45,5, et 45,2% de la population de plus de 12 ans ayant reçu au moins une dose, 45.4%, 43.7%, et 41% une primovaccination complète et 28.3%, 25.8% et 19.9% une 1^{ère} dose de rappel.

A La Réunion et à Mayotte, la couverture vaccinale était bien supérieure à celle observée aux Antilles et en Guyane. Le 6 juin, la vaccination à La Réunion était estimée dans la population générale à 67% pour au moins une dose, 65,1% pour la primovaccination complète et à 41,5 % pour la première dose de rappel. A Mayotte les taux de couverture vaccinale de la population de plus de 12ans étaient de 89,6% pour une dose, 77,1% pour 2 doses et 23,3% pour une dose de rappel.

La vaccin Novavax est proposé dans les DROM-COM pour les personnes de 18 ans et plus présentant une contre-indication aux autres vaccins ou qui refusent la vaccination par un vaccin à ARN messenger.

- **RECOMMANDATIONS/LEÇONS EN OUTRE-MER**

Le Conseil scientifique alerte à nouveau sur les spécificités outre-mer en particulier la forte prévalence de comorbidités (obésité, hypertension, drépanocytose...), les capacités hospitalières limitées, l'isolement et des difficultés d'accès aux soins qui aggravent les risques pour les personnes fragiles en particulier celles qui sont non vaccinées.

Les taux de vaccination restent vraiment trop faibles sur tous les départements d'outre-mer et en particulier aux Antilles et en Guyane. L'effort de primovaccination doit être poursuivi en urgence en Martinique où l'incidence est encore très élevée et en Guadeloupe où elle a progressé fortement récemment et plus globalement dans l'ensemble de ces territoires vers les personnes les plus fragiles et le personnel médical, le rappel doit continuer à être promu. Dans la perspective des congés d'été (échanges nombreux avec la métropole dans une période de faible disponibilité des RH hospitalières), le risque de débordement de l'hôpital existe aux Antilles et il faudra peut-être envisager de renforcer les mesures non pharmaceutiques. La situation est à surveiller étroitement aussi en Guyane, à la Réunion et à Mayotte. Par ailleurs une recherche devra être conduite pour comprendre pourquoi la Martinique a été confrontée à un rebond épidémique 7 semaines avant la Guadeloupe. D'autres recherches devraient être menées, idéalement de type « recherche communautaire » pour mieux comprendre les résistances spécifiques au vaccin dans ces territoires et anticiper, avec des propositions concrètes, les actions à mener sur le terrain.

V. SITUATION DANS LES PAYS DU SUD LES MOINS AVANCÉS

La pandémie a aussi touché durement l'hémisphère sud, y compris les pays les moins avancés et notamment l'Afrique.

Au 13 juin 2022, un total de 11 697 095 cas de COVID-19 et 253 581 décès (TDL : 2,2%) ont été signalés par les 55 États membres de l'Union africaine. Cela représente 2% de tous les cas et 4% de tous les décès signalés dans le monde.

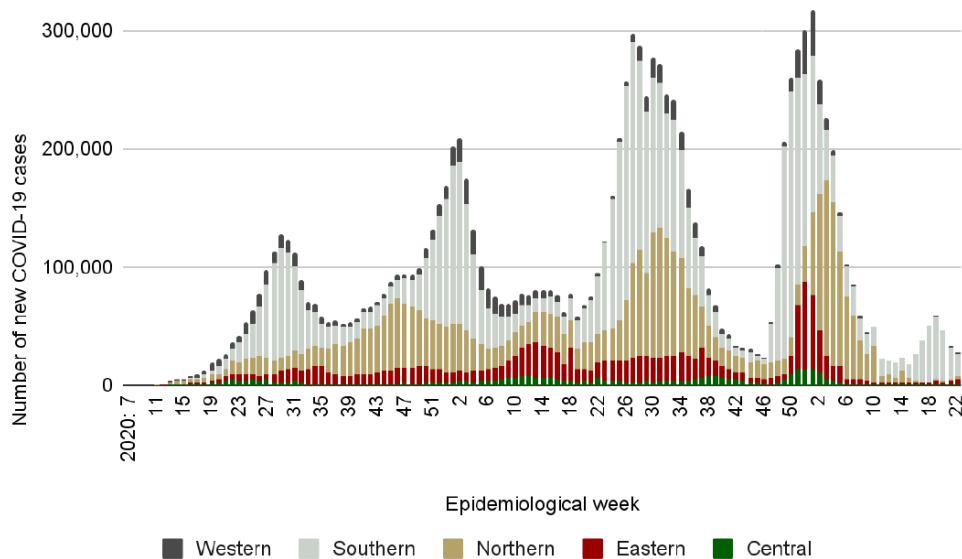


Figure 1 : Nouveaux cas de COVID-19 signalés en Afrique par région de l'Union africaine et par semaine épidémiologique, 15 février 2020 - 12 juin 2022.

Figure issue du site de l'ECDC africain

L'OMS a publié une étude le 7 avril (se basant sur 151 études de séroprévalence) indiquant que plus des 2/3 des Africains avaient été contaminés par le COVID-19 soit 97 fois plus que le nombre de cas confirmés officiellement (à l'échelle mondiale les infections réelles sont estimées à 16 fois plus que le nombre de cas confirmés).

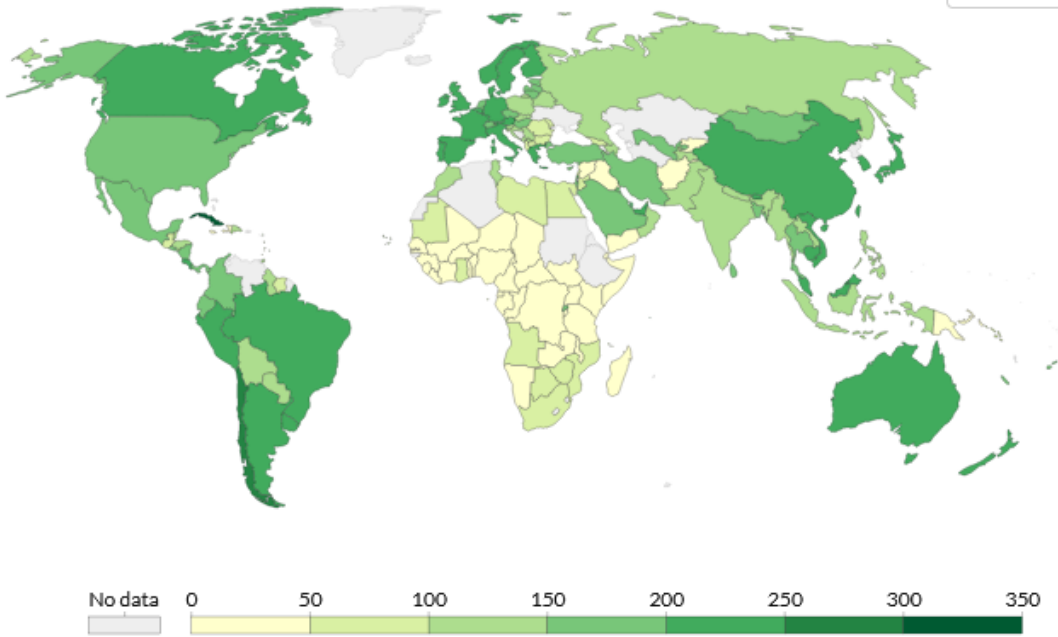
L'objectif global de 70% de couverture vaccinale COVID pour l'ensemble des pays fixé par l'OMS n'a pas été atteint et de loin. Les inégalités sont particulièrement fortes : 16 % des personnes vivant dans des pays à faible revenu n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin, 17,5 % de la population du continent africain est entièrement vaccinée, et 14 pays africains ont vacciné moins de 10 % de leur population.

Total COVID-19 vaccine doses administered per 100 people, Jun 2, 2022



All doses, including boosters, are counted individually.

World



Source: Official data collated by Our World in Data - Last updated 3 June 2022

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

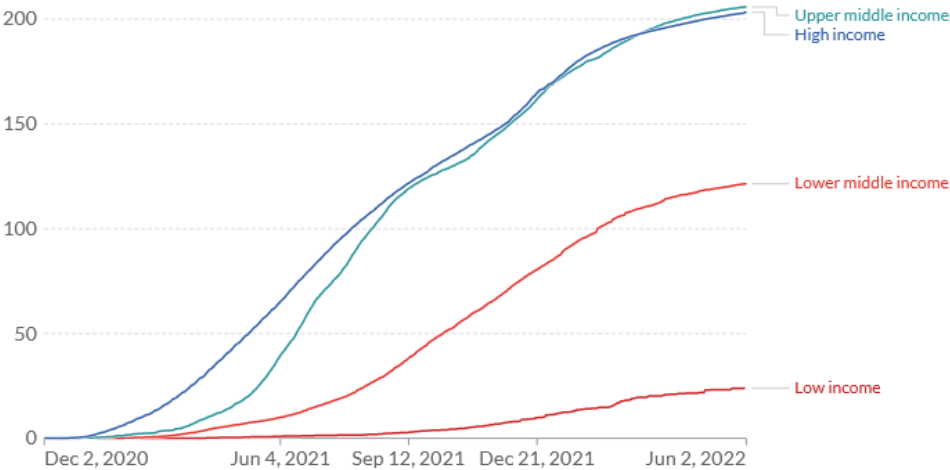
Dec 2, 2020 Jun 2, 2022

COVID-19 vaccine doses administered per 100 people, by income group



All doses, including boosters, are counted individually

LINEAR LOG



Source: Official data collated by Our World in Data, World Bank
Note: Country income groups are based on the World Bank classification.

OurWorldInData.org/covid-vaccinations • CC BY

Dec 2, 2020 Jun 2, 2022

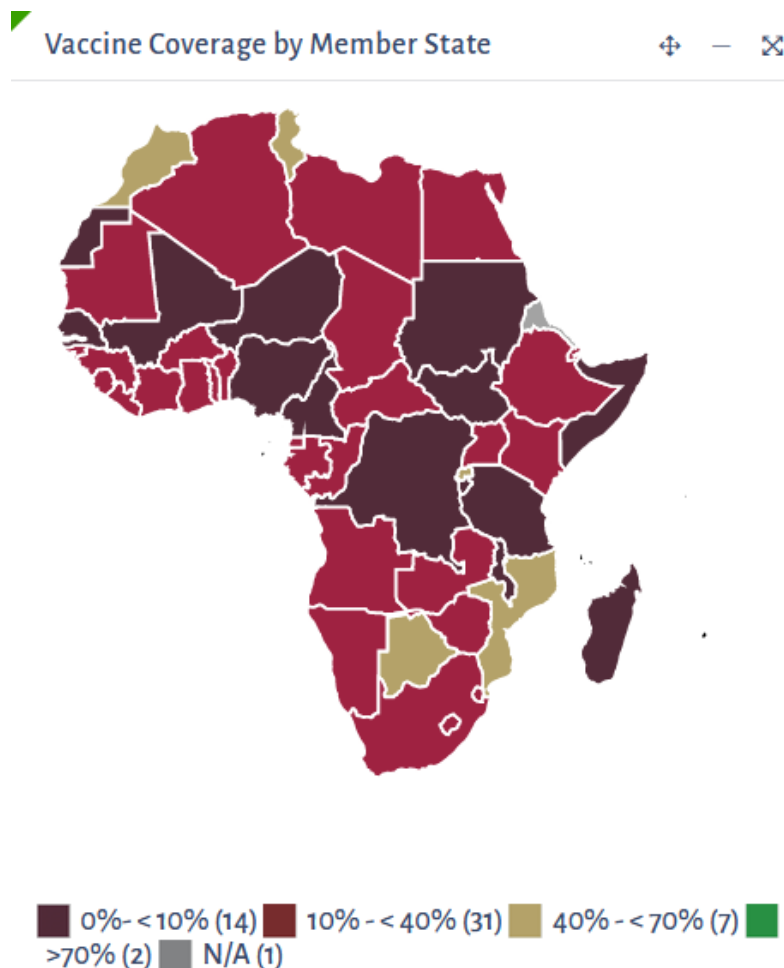


Figure issue du site de l'ECDC africain

Cet état de fait s'explique par de nombreux facteurs dont les priorités des gouvernements, l'hésitation vaccinale, les difficultés d'approvisionnement et de financement, l'échec partiel des mécanismes de don de vaccins (Covax, Avatt) ni assez rapides ni assez importants en volume ou ayant délivré des vaccins non utilisables (date de péremption, conservation, matériel de vaccination, capacité de délivrance...)

Outre cet échec, trois facteurs majeurs doivent faire évoluer la stratégie vaccinale pour les pays les moins avancés. Le variant Omicron est plus contagieux mais moins dangereux, les vaccins sont moins efficaces contre la transmission d'Omicron, et l'immunité post vaccinale ou post infection dure peu ou protège peu contre les nouveaux variants (ex Omicron BA.2 vs BA.5). **L'objectif de la vaccination doit donc être focalisé sur la protection des plus fragiles et des professionnels de santé plutôt que sur l'obtention d'une immunité populationnelle.** Chaque pays doit définir ses propres cibles de personnes fragiles, et les aides par les différents processus doivent appuyer ces stratégies nationales et aussi contribuer à la préparation de pays aux émergences et au soutien à leur dispositif de santé et de surveillance pour le bénéfice global.

Un des scénarios possibles pour la suite de la crise COVID est l'émergence d'un variant X doté d'une capacité d'échappement et d'une contagiosité suffisante pour être responsable d'une

nouvelle vague épidémique. Cette émergence "réussie" pourrait avoir lieu n'importe où dans le monde, avec une probabilité plus élevée dans les lieux où les mécanismes d'émergence sont les plus actifs : multiplication importante du virus, réservoir zoonotique, population immunodéprimée de grande taille.

Outre l'appui aux pays du Sud pour la gestion de la crise et la protection des plus vulnérables par la vaccination, il faut donc aider les pays à se protéger de l'émergence de nouveaux variants plus sévères et à plus long terme d'autres émergences. **Cela passe par une surveillance de la circulation dans la population humaine mais aussi dans les réservoirs animaux.**

VI. PROSPECTIVE : SCIENCE ET POLITIQUE

La crise COVID-19 est inédite par sa durée, ses conséquences non-sanitaires, sociétales et politiques, mais également par son caractère mondial touchant de plein fouet les pays à haut niveau de revenus en raison de l'importance de leur population âgée. Cette crise « systémique » a montré que la **vulnérabilité était maintenant partagée entre les différentes parties du monde**, nord et sud, avec une **atteinte particulière des populations précaires**.

Comme indiqué dans l'introduction, le Conseil scientifique considère qu'il est encore trop tôt pour effectuer un retour d'expérience sur le rôle joué et la place occupée par le Conseil scientifique au cours de cette épidémie.

Le Conseil scientifique souhaite apporter des éclairages sur les trois points suivants :

- (i) Les conseils scientifiques au niveau européen ;
- (ii) En France, la mise en place d'un comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires appelé à remplacer le Conseil scientifique COVID-19 ;
- (iii) Egalement en France, la possible création à l'automne 2022 d'un « Conseil de la Science » pour éclairer le Président de la République et la Première ministre sur les avancées majeures de la science susceptible d'avoir une incidence sur la société indépendamment des crises.

A. LES CONSEILS SCIENTIFIQUES AU NIVEAU EUROPEEN

Dès mars 2020, la plupart des grands pays européens ont mis en place des « objets » nouveaux, des conseils scientifiques dédiés au COVID-19, selon **des modalités et des modes de fonctionnement variables**. **Ces conseils scientifiques avaient tous pour mission d'éclairer leurs autorités sur l'état de la crise sanitaire dans un contexte de grande incertitude**. Les décisions étaient toujours prises par les autorités politiques qui disposaient par ailleurs de l'expertise apportée par les différentes agences sanitaires. Les notions de **souplesse** et d'**agilité** pour cette aide à la décision ont souvent été rapportées.

Les conseils scientifiques européens (essentiellement de l'Europe de l'Ouest), ont pris contact entre eux dès avril 2020 et ont ensuite eu des contacts réguliers (bimensuels) dès l'automne 2020 avec des échanges très informels d'informations scientifiques, souvent non encore publiées. Des échanges ont eu lieu également avec les Etats-Unis, le Canada, l'Afrique du Sud, l'Inde, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en particulier depuis l'arrivée des variants fin 2020.

Les membres de ces différents conseils scientifiques (Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse et représentation de l'Union européenne) se sont réunis à Paris les 10 et 11 juin 2022 afin de partager leurs réflexions sur l'organisation de ces conseils scientifiques et esquisser des perspectives à moyen terme.

L'objectif de cette réunion, organisée à l'initiative du Conseil scientifique COVID-19 français, était de réfléchir, à partir de l'expérience de plusieurs pays, sur l'expertise scientifique pendant la crise et sur le conseil à apporter aux autorités sanitaires pendant ces périodes. La publication d'un « opinion paper » associant les conseils scientifiques ayant participé à cette réflexion est programmée.

B. LE COMITE DE VEILLE ET D'ANTICIPATION DES RISQUES SANITAIRES

Dans son avis du 23 juin 2022, « le Conseil scientifique indiquait qu'il « prend par ailleurs acte de l'institution d'un **comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires** institué auprès du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la recherche. Ce nouveau comité formule des recommandations qui sont transmises aux autorités.

En conséquence, le Conseil scientifique COVID-19 mettra fin à ses activités le 31 juillet 2022. Le Conseil scientifique COVID-19 insiste sur l'importance de la multidisciplinarité qui doit demeurer au sein de ce nouveau comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires, et sur le nécessaire dialogue entre les deux comités durant l'été 2022.

*Le Conseil scientifique note que les avis du comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires seront communiqués au président de l'Assemblée nationale et au président du Sénat. Il tient à souligner **l'intérêt de rendre publics les avis** de ce comité dans les meilleurs délais. Au regard de son expérience, le Conseil scientifique estime que la connaissance la plus large possible du contenu des avis ou recommandations en matière de veille et d'anticipation est d'intérêt général au regard des effets recherchés dans la gestion de l'épidémie auprès de l'ensemble de la population et de ses différentes composantes, publiques et privées, et pas seulement au sein des pouvoirs publics. »*

La décision de continuer de bénéficier des conseils et avis d'un comité scientifique pour la réponse aux crises sanitaires demeure une décision des autorités. Compte tenu de son expérience, et de celles d'autres comité européens, le Conseil scientifique souhaite insister sur les points suivants : **indépendance, transparence, agilité, intelligence collective, multidisciplinarité, importance des sciences humaines et sociales, importance des liens avec la recherche au meilleur niveau, pérennité, vision One Health, réponses à des saisines et grande capacités d'autosaisine, publication rapide des avis, relations avec d'autres institutions nationales comme la HAS, HCSP, ANSM et Santé publique France, les organismes de recherche, relations internationales, représentation de la société civile.**

La relation avec les autorités devrait se faire à un niveau interministériel afin de permettre les interactions et les mises en œuvre avec l'ensemble des ministères concernés que ce soit, outre celui de la santé, ceux de l'agriculture et de la transition écologique pour les approches intégrées « One Health » ou celui de la recherche pour une efficacité des interactions recherche surveillance, ou encore celui de l'éducation pour la mise en œuvre de mesures complexes de diagnostic et de prévention. Ce comité qui, pour être réactif et efficace ne devrait pas comporter plus d'une quinzaine de membres.

C. LE « CONSEIL DE LA SCIENCE »

Le Conseil scientifique suggère de plus la création d'un **groupe de scientifiques de haut niveau pour éclairer le Président de la République et la Première ministre sur les avancées de la Science, et ce, indépendamment des crises.**

- Le COVID-19 a montré l'importance majeure que pouvaient avoir les informations et des conseils ou avis fondés sur l'état des connaissances scientifiques pour éclairer les décisions politiques. Face à ce type de défis collectifs, la science n'est pas une option. Cette période confirme aussi que le monde scientifique et le monde des décideurs politiques n'ont pas eu, jusqu'à présent, suffisamment de contacts réguliers.
- La création d'un groupe de scientifiques de haut niveau nommés par les autorités politiques couvrant un large champ de la science (en dehors de l'économie compte tenu d'un conseil déjà existant sur ce thème) aurait pour objectifs de rapprocher le monde de la recherche de haut niveau des plus hautes autorités du pays. Ces 12 à 15 personnalités exerceront leurs fonctions en toute indépendance, notamment vis-à-vis des institutions auxquelles elles appartiennent, beaucoup d'entre elles appartiendront aux Académies, Collège de France ou instituts de recherche. Ce groupe aurait 3 à 4 réunions par an d'environ deux heures avec les autorités afin d'instaurer un contexte de connaissance et de confiance propice aux échanges souhaités. L'objectif serait de présenter à chaque réunion 3 à 4 avancées majeures de la Science qui peuvent modifier profondément la société dans un délai de moyen terme. Ce groupe informel préparera des courtes notes qui ne seront pas forcément publiques, mais l'agenda de ses réunions serait connu. Il s'agirait donc de proposer une information scientifique de haut niveau indépendante du cadre des agences et/ou instituts de recherche et/ou des agences de financement. Les membres de ce conseil seraient français, mais pourraient s'appuyer sur des personnalités étrangères.
- La création de ce « Conseil de la Science » placé auprès des plus hautes autorités du pays remplirait un vide actuel dans le modèle français. Ce modèle de « Conseil de la Science » non-opérationnel, non-décisionnel et serait différent du modèle anglo-saxon de « Scientifique en Chef » qui est en fait une structure beaucoup plus conséquente. Ce « Conseil de la Science » pourrait être créé à l'automne 2022.
- Pour terminer, le Conseil scientifique COVID-19 souhaite insister sur l'importance d'une meilleure formation scientifique des jeunes générations de futurs décideurs publics. Cette formation pourrait porter autant sur les connaissances scientifiques que sur les mécanismes de la construction scientifique et leurs contraintes (temporalité, humilité, incertitude...). Il note avec intérêt les initiatives prises en la matière par les écoles de formations de la haute fonction publique et attire l'attention sur l'importance de renforcer et de généraliser ces formes d'apprentissage en les partageant avec un large ensemble d'acteurs, y compris au sein des entreprises et des médias notamment. Il s'agit par ce moyen de renforcer les capacités de notre pays à faire face à des défis comparables à ceux dont il fait l'expérience depuis deux ans et demi.

BIBLIOGRAPHIE

1. AVIS ET RECOMMANDATIONS

- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. **PROJET DE LOI MAINTENANT PROVISoireMENT UN DISPOSITIF DE VEILLE ET DE SECURITE SANITAIRE EN MATIERE DE LUTTE CONTRE LE COVID-19 / VAGUE ASSOCIEE AU VARIANT OMICRON BA.4/BA.5.** 23 juin 2022. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_23_juin_2022.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19. **LA 5ème VAGUE LIEE AUX VARIANTES OMICRON N'EST PAS TERMINEE, MAIS RESTE CONTROLEE.** 11 mars actualisée le 14 mars 2022. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_11_mars_2022_actualise_14_mars_2022.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. **LA VAGUE OMICRON : UNE VAGUE TRES DIFFERENTE DES PRECEDENTES.** 19 janvier 2022. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_19_janvier_2022_modifie_20_janvier_2022.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Note d'actualisation du Conseil scientifique COVID-19. **6 ème VAGUE LIEE AU VARIANT OMICRON (I) NOTE D'ACTUALISATION N°3.** 22 décembre 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_d_actualisation_conseil_scientifique_22_decembre_modifiee_23_decembre_2021.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. **MISE A JOUR DE L'AVIS DU 8 DECEMBRE 2021 LE VARIANT OMICRON : ANTICIPER LA 6ème VAGUE.** 16 décembre 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis-conseil-scientifique-16_decembre-2021-modifie-le-17-decembre-2021.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. **FIN D'ANNEE 2021 : COMMENT CONCILIER LES ENJEUX SANITAIRES ET SOCIETAUX ?.** 8 décembre 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_8_decembre_2021.pdf
- Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Retour d'expérience (RETEX) sur la campagne de vaccination anti-Covid-19 et anticipation des futures crises. 22 juin 2022. Non encore publié.
- Haute Autorité de Santé. Recommandation du 12 mai 2022. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_anticipation_des_scenarios_possibles_a_lautomne_2022.pdf

2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

- Santé publique France. **Bilans COVID-19 quotidiens** notamment celui du 18 juillet 2022.
- Santé publique France. **Point épidémiologique hebdomadaire.** 14 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-juillet-2022>
- Santé publique France. **Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2** réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France - Mise à jour du 12/07/2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
- World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 99 published 6 July 2022. Available on: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-july-2022>

3. BILAN/EXCES DE MORALITE/MODELES DEMOCRATIQUES

- Van Noorden R. COVID death tolls: scientists acknowledge errors in WHO estimates. *Nature* **606**, 242-244 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01526-0>
- Knutson et al. Estimating Global and Country-Specific Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic. arXiv:2205.09081. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2205.09081>
- COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. Epub 2022 Mar 10. Erratum in: *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1468. PMID: 35279232; PMCID: PMC8912932.
- Jonas Schöley, José Manuel Aburto, Ilya Kashnitsky, Maxi S. Kniffka, Luyin Zhang, Hannaliis Jaadla, Jennifer B. Dowd, Ridhi Kashyap. Bounce backs amid continued losses: Life expectancy changes since COVID-19. medRxiv 2022.02.23.22271380; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.23.22271380>. Preprint
- Ryan K. Masters, Laudan Y. Aron, Steven H. Woolf. CHANGES IN LIFE EXPECTANCY BETWEEN 2019 AND 2021: UNITED STATES AND 19 PEER COUNTRIES. medRxiv 2022.04.05.22273393; doi : <https://doi.org/10.1101/2022.04.05.22273393>. Preprint

4. PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGIQUE

- Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Avis relatif à la prospective épidémiologique et la stratégie d'achat des vaccins multivalents/spécifiques à Omicron. 24 février 2022. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_avis_du_24_fevrier_2022_relatif_a_la_prospective_epidemiologique_et_la_strategie_d_achat_de_vaccins.pdf
- Korber, B. et al, Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the Covid-19 Virus, preprint. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043
- Callaway E., Beyond Omicron: what's next for Covid-s viral evolution, *Nature* (Dec. 2021). doi:10.1038/d41586-021-03619-8
- Wilks, S. H. et al (2022). Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.477987>
- Bhattacharyya R.P., Hanage W.P., Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant, *NEJM*, (Feb.2022). doi: 10.1056/NEJMp2119682
- Yewdell, J. W.. Antigenic drift: Understanding COVID-19. In *Immunity*, Vol. 54, Issue 12, pp. 2681–2687.(2021). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.11.016>
- Wertheim, J. O. et al. Capturing intrahost recombination of SARS-CoV-2 during superinfection with Alpha and Epsilon variants in New York City. Cold Spring Harbor Laboratory. (2022) doi: 10.1101/2022.01.18.22269300
- Choi, B., et al, Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. In *New England Journal of Medicine* Vol. 383, Issue 23, pp. 2291–2293 (2020). Massachusetts Medical Society. Doi: 10.1056/nejmc2031364
- Cele, S et al, SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. In *Cell Host & Microbe*, Vol. 30, Issue 2, pp. 154-162.e5 (2022). Doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005
- Munnink, O. B. B., et al, Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. In *Science*, Vol. 371, Issue 6525, pp. 172–177 (2021). American Association for the Advancement of Science (AAAS). <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>
- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007566/S1335_Long_term_evolution_of_SARS-CoV-2.pdf
- Muuecksch F. et al, Increased Potency and Breadth of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies after a third mRNA Vaccine Dose, pre-print

- Sokal, A., et al, mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants. In *Immunity*, Vol. 54, Issue 12, pp. 2893-2907.e5 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.011>
- Kaplonek P et al, mRNA-1273 vaccine-induced antibodies maintain FC effector function across SARS-CoV-2 variants of concern. *Immunity* (2022). Accessible [ici](#)
- Keeton, R., Tincho, M.B., Ngomti, A. et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04460-3>
- Liu, J., Liu, Y., Xia, H. et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 596, 273–275 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y>
- Barda, N. et al (2021). Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 385, Issue 12, pp. 1078–1090). Massachusetts Medical Society.
- Cohn, B. A. et al (2022). SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. In *Science* (Vol. 375, Issue 6578, pp. 331–336). American Association for the Advancement of Science (AAAS).
- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf
- Auvigne, V. et al (2022). Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021 – January 2022: a retrospective, population-based, matched cohort study. Cold Spring Harbor Laboratory.

5. IMMUNITE/VACCINATION

- Waltz E. Does the world need an Omicron vaccine ? What researchers say. 10 February 2022. *Nature*, Vol 602. Available on : <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-022-00199-z/d41586-022-00199-z.pdf>
- Wilks SH, Mühlemann B et al. Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses. posted January 28, 2022. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.477987>
- Moderna. Communiqué de presse. MODERNA REPORTS FOURTH QUARTER AND FISCAL YEAR 2021 FINANCIAL RESULTS AND PROVIDES BUSINESS UPDATES. FEBRUARY, 24, 2022. Available on : <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Reports-Fourth-Quarter-and-Fiscal-Year-2021-Financial-Results-and-Provides-Business-Updates/default.aspx>
- Offit PA. Covid-19 Boosters — Where from Here? April 28, 2022. *N Engl J Med* 2022; 386:1661-1662. DOI: 10.1056/NEJMe2203329
- Dai L, Gao L, et al. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based Covid-19 Vaccine ZF2001 in Adults. *N Engl J Med*. 2022 Jun 2;386(22):2097-2111. doi: 10.1056/NEJMoa2202261. Epub 2022 May 4. PMID: 35507481; PMCID: PMC9127771.
- Nohynek H, Wilder-Smith A. Does the World Still Need New Covid-19 Vaccines? *N Engl J Med*. 2022 Jun 2;386(22):2140-2142. doi: 10.1056/NEJMe2204695. Epub 2022 May 4. PMID: 35507476; PMCID: PMC9093715.
- Goldberg Y, Mandel M et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2201-2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946. Epub 2022 May 25. PMID: 35613036; PMCID: PMC9165562.
- Marc Stegger et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. Posted February 22, 2022. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.19.22271112>. Preprint.
- Alidjinou, Enagnon Kazali et al. Immunogenicity of a BNT162b2 Vaccine Booster Against SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants in Older People. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4037259>. Preprint
- Gili Regev-Yochay et al. 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. posted February 15, 2022. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948>. Preprint

- Nick Andrews et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. March 2, 2022. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2119451
- Shabir A. Madhi et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. February 23, 2022. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2119658
- Nicole A. Doria-Rose, Xiaoying Shen et al. Booster of mRNA-1273 Vaccine Reduces SARS-CoV-2 Omicron Escape from Neutralizing Antibodies. Preprint. medRxiv 2021.12.15.21267805; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.15.21267805>
- Hayek S, Shaham G, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Dagan N, Nevo D, Lipsitch M, Reis BY, Balicer RD, Barda N. Indirect protection of children from SARS-CoV-2 infection through parental vaccination. Science 10.1126/science.abm3087 (2022).
- Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Peretz A, Netzer D, Yaron S, Arbel R. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19. N Engl J Med. 2022 Mar 31;386(13):1221-1229. doi: 10.1056/NEJMoa2119497. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172072; PMCID: PMC8908846.
- Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):698-700. doi: 10.1056/NEJMc2119236. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35021005; PMCID: PMC8781314.
- Alexander Wilhelm, Marek Widera, Katharina Grikscheit, Tuna Toptan, Barbara Schenk, Christiane Pallas, Melinda Metzler, Niko Kohmer, Sebastian Hoehl, Fabian A. Helfritz, Timo Wolf, Udo Goetsch, Sandra Ciesek. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv 2021.12.07.21267432; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>. Preprint
- Clare Watson THREE, FOUR OR MORE: WHAT'S THE MAGIC NUMBER FOR BOOSTERS? 3 February 2022. Nature 602, 17-18 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00200-9>
- Willyard, Cassandra. What the Omicron wave is revealing about human immunity. Nature ; 602(7895): 22-25, 2022 02.
- David Adam. WILL OMICRON END THE PANDEMIC? HERE'S WHAT EXPERTS SAY. Nature 602, 20-21 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00210-7>
- Ewen Callaway SCIENTISTS DELIBERATELY GAVE PEOPLE COVID — HERE'S WHAT THEY LEARNED. Nature 602, 191-192 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00319-9>
- Schmidt F, Muecksch F. Plasma Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. February 2022, n engl j med 386;6. DOI: 10.1056/NEJMc2119641
- Altarawneh HN, Chemaitelly H, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2022 Mar 31;386(13):1288-1290. doi: 10.1056/NEJMc2200133. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35139269; PMCID: PMC8849180.
- Natalie Dean. Tracking COVID-19 infections: time for change. Nature 602, 185 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00336-8>
- Hall V, Foulkes S, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. N Engl J Med. 2022 Mar 31;386(13):1207-1220. doi: 10.1056/NEJMoa2118691. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172051; PMCID: PMC8908850.
- Bar-On YM, Goldberg Y, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1712-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2201570. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35381126; PMCID: PMC9006780.
- Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. Nat Commun. 2022 Jun 25;13(1):3633. doi: 10.1038/s41467-022-31401-5. PMID: 35752614; PMCID: PMC9233673.
- Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, Bondzie EA, Powers O, Surve N, Hall K, Barouch DH. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. N Engl J Med. 2022 Jun 22. doi: 10.1056/NEJMc2206576. Epub ahead of print. PMID: 35731894.

- EPI-PHARE (GIS ANSM – CNAM). Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés 07 juillet 2022. Disponible sur : https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_3eme_dose_vaccins_covid19.pdf
- Goel, R. R et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. In *Science*, Vol. 374, Issue 6572 (2021). American Association for the Advancement of Science (AAAS). <https://doi.org/10.1126/science.abm0829>
- Botton, J. et al (2022). Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. In *Vaccine* (Vol. 40, Issue 3, pp. 414–417). Elsevier BV.

6. VIROLOGIE/VARIANTS/SEQUENCAGE

- Pr Jean-Michel PAWLITSKY avec Pr Françoise BOTTEREL, Dr Pierre CAPPY, Dr Dominique CHALLINE, Pr Stéphane CHEVALIEZ, Pr Jean-Winoc DECOUSSER, Pr Slim FOURATI, Mr Alexandre SOULIER, Dr Christophe RODRIGUEZ, Dr Paul-Louis WOERTHER. RÉFLEXIONS DU DÉPARTEMENT « PRÉVENTION, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES INFECTIONS » DU GROUPE HOSPITALIER HENRI MONDOR (AP-HP), CRÉTEIL, CONCERNANT L'APPEL D'OFFRES 2022 DES CNR
- GISAID_hCoV-19_Analysis_Update. 5 July 2022. Available on: <https://www.gisaid.org/hcov-19-analysis-update>
- Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2137257. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238.
- Garrett N, Tapley A, Andriesen J, Seocharan I, Fisher LH, Bunts L, Espy N, Wallis CL, Randhawa AK, Ketter N, Yacovone M, Goga A, Bekker LG, Gray GE, Corey L. High Rate of Asymptomatic Carriage Associated with Variant Strain Omicron. medRxiv. 2022 Jan 14:2021.12.20.21268130. doi: 10.1101/2021.12.20.21268130. PMID: 35043118; PMCID: PMC8764727. Preprint
- Ana Cecilia Ulloa, Sarah A. Buchan, Nick Daneman, Kevin A Brown. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada. medRxiv 2021.12.24.21268382; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.24.21268382>
- Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):583-584. doi: 10.1001/jama.2021.24868. PMID: 34967859; PMCID: PMC8719272.
- Liu Y, Liu J, Plante KS, Plante JA, Xie X, Zhang X, Ku Z, An Z, Schariton D, Schindewolf C, Widen SG, Menachery VD, Shi PY, Weaver SC. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. *Nature*. 2022 Feb;602(7896):294-299. doi: 10.1038/s41586-021-04245-0. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34818667; PMCID: PMC8900207.
- Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Shirakawa K, Sadamasu K, Kimura I, Ito J, Wu J, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Loeber S, Tsuda M, Wang L, Ozono S, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shimizu R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Kawabata R, Sakaguchi T, Tokunaga K, Yoshida I, Asakura H, Nagashima M, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Yoshimura K, Takaori-Kondo A, Imai M; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Tanaka S, Nakagawa S, Ikeda T, Fukuhara T, Kawaoka Y, Sato K. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2022 Feb;602(7896):300-306. doi: 10.1038/s41586-021-04266-9. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34823256; PMCID: PMC8828475.
- Drain P. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. January 20, 2022. *N Engl J Med* 2022; 386:264-272. DOI: 10.1056/NEJMcp2117115
- Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review. *Colorectal Dis*. 2020;22(6):611-620. doi:10.1111/codi.15138

7. TRAITEMENTS

- Rubin R. The COVID-19 Pandemic Rages on for People Who Are Immunocompromised. *JAMA*. 2022;327(19):1853–1855. doi:10.1001/jama.2022.7281
- [Haute Autorité de Santé - Covid-19 : la HAS précise le cadre d'utilisation de Xevudy® \(has-sante.fr\)](#)
- [Haute Autorité de Santé - Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés \(has-sante.fr\)](#)
- Rockett R, Basile K, Maddocks S, Fong W, Agius JE, Johnson-Mackinnon J, Arnott A, Chandra S, Gall M, Draper J, Martinez E, Sim EM, Lee C, Ngo C, Ramsperger M, Ginn AN, Wang Q, Fennell M, Ko D, Lim HL, Gilroy N, O'Sullivan MVN, Chen SC, Kok J, Dwyer DE, Sintchenko V. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1477-1479. doi: 10.1056/NEJMc2120219. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263515; PMCID: PMC8929376.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
- Jennifer Hammond et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. February 16, 2022. *NEJM*. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
- Groupe MAbTher – ANRS|MIE. Révision des Recommandations de critères de sélection de l'autorisation d'accès précoce (AAP) de prophylaxie préexposition anti-SARS-CoV-2 par Evusheld en réponse à la saisine de la DGS du 23/02/2022. Non encore publié.
- Emily B Wroe et al. Test and treat: a missing link in the global fight against COVID-19. December 22, 2021. *The Lancet Global Health*. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00568-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00568-4)
- Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. Hammond J et al. *NEJM* 2022 ;386 :1397-1408

8. AERATION

- Dowell D, Lindsley WG, Brooks JT. Reducing SARS-CoV-2 in Shared Indoor Air. *JAMA*. 2022 Jun 7. doi: 10.1001/jama.2022.9970. Epub ahead of print. PMID: 35671318.
- Gettings J, Czarnik M, Morris E, et al. Mask use and ventilation improvements to reduce COVID-19 incidence in elementary schools—Georgia, November 16–December 11, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(21):779-784. doi:10.15585/mmwr.mm7021e1
- Curtius J, Granzin M, Schrod J. Testing mobile air purifiers in a school classroom: reducing the airborne transmission risk for SARS-CoV-2. *Aerosol Sci Technol* 2021;55:586–99. <https://doi.org/10.1080/02786826.2021.1877257>
- LindsleyWG, Derk RC, Coyle JP, et al. Efficacy of portable air cleaners and masking for reducing indoor exposure to simulated exhaled SARS-CoV-2 aerosols—United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):972-976. doi:10.15585/mmwr.mm7027e1

9. COVID-long

- Robineau O, Wiernik E, Lemogne C, et al. Persistent symptoms after the first wave of COVID-19 in relation to SARS-CoV-2 serology and experience of acute symptoms: A nested survey in a population-based cohort. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;17:100363. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100363
- Wanga V, Chevinsky JR, Dimitrov LV, et al. Long-Term Symptoms Among Adults Tested for SARS-CoV-2 - United States, January 2020-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1235-1241. doi:10.15585/mmwr.mm7036a1
- Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. 2022;13(1):1812. doi:10.1038/s41467-022-29513-z

- Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun.* 2022;13(1):1957. doi:10.1038/s41467-022-29521-z
- Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):1041.e1-1041.e4. doi:10.1016/j.cmi.2021.03.012
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100122
- Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022;22(1):43-55. doi:10.1016/S1473-3099(21)00460-6
- Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet.* 2022;399(10343):2263-2264. doi:10.1016/S0140-6736(22)00941-2
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12(1):9950. doi:10.1038/s41598-022-13495-5
- Fröberg J, Gillard J, Philipsen R, et al. SARS-CoV-2 mucosal antibody development and persistence and their relation to viral load and COVID-19 symptoms. *Nat Commun.* 2021;12(1):5621. doi:10.1038/s41467-021-25949-x
- de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021;13(596):eabf8396. doi:10.1126/scitranslmed.abf8396
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639-644. doi:10.1038/s41586-021-03207-w
- O'Donnell JS, Chappell KJ. Chronic SARS-CoV-2, a Cause of Post-acute COVID-19 Sequelae (Long-COVID)? *Front Microbiol.* 2021;12:724654. doi:10.3389/fmicb.2021.724654
- Zollner A, Koch R, Jukic A, et al. Post-acute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* Published online April 28, 2022:S0016-5085(22)00450-4. doi:10.1053/j.gastro.2022.04.037
- Hirschenberger M, Hunszinger V, Sparrer KMJ. Implications of Innate Immunity in Post-Acute Sequelae of Non-Persistent Viral Infections. *Cells.* 2021;10(8). doi:10.3390/cells10082134
- Lim J, Puan KJ, Wang LW, et al. Data-Driven Analysis of COVID-19 Reveals Persistent Immune Abnormalities in Convalescent Severe Individuals. *Front Immunol.* 2021;12:710217. doi:10.3389/fimmu.2021.710217
- Paez AF, Nicolalde B, Esquetini-Vernon C, et al. Psychiatric disorders in Post-acute COVID-syndrome (PDPACS): Recommendations for health care professionals. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;58:100-102. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.03.003
- Giannos P, Prokopidis K. Gut dysbiosis and long COVID-19: Feeling gutted. *J Med Virol.* 2022;94(7):2917-2918. doi:10.1002/jmv.27684
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-264. doi:10.1038/s41586-021-03553-9
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* Published online May 25, 2022. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
- Kaggwa MM, Favina A, Najjuka SM, Zeba Z, Mamun MA, Bongomin F. Excessive eating and weight gain: A rare post-acute COVID-19 syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):102252. doi:10.1016/j.dsx.2021.102252
- Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):102235. doi:10.1016/j.dsx.2021.102235

10.ASPECTS PSYCHIATRIQUES

- Emergency Department Visits for Suspected Suicide Attempts Among Persons Aged 12-25 Years Before and During the COVID-19 Pandemic - United States, January 2019-May 2021. Yard E, Radhakrishnan L, Ballesteros

MF, Sheppard M, Gates A, Stein Z, Hartnett K, Kite-Powell A, Rodgers L, Adjemian J, Ehlman DC, Holland K, Idaikkadar N, Ivey-Stephenson A, Martinez P, Law R, Stone DM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jun 18;70(24):888-894

- Temporal Trends in Suicide Attempts Among Children in the Decade Before and During the COVID-19 Pandemic in Paris, France Anthony Cousien , Eric Acquaviva , Solen Kernéis , Yazdan Yazdanpanah , Richard Delorme JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128611
- Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. Yan Xie, Evan Xu, Ziyad Al-Aly BMJ. 2022 Feb 16;376
- Santé publique France. Enjeux de santé dans le contexte de la COVID-19. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/enjeux-de-sante-dans-le-contexte-de-la-covid-19>
- Rapport d'information de M. Michel AMIEL, fait au nom de la MI situation psychiatrie mineurs en France n° 494 (2016-2017) - 4 avril 2017. Disponible sur : <https://www.senat.fr/notice-rapport/2016/r16-494-notice.html>
- Rapport Défenseur des Droits Mme Claire Hédon. Santé mentale des jeunes : le droit au bien être, novembre 2021. Disponible sur : https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rae21-num-28.10.21_01access.pdf
- Charte de partenariat Médecine Générale et Psychiatrie de secteur. Disponible sur : <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2019/01/charte-cme-medecine-generale.pdf>

11.ONE HEALTH/SUD

- **Conseil scientifique COVID-19. Contribution du Conseil scientifique COVID-19. « ONE HEALTH » – UNE SEULE SANTE SANTE HUMAINE, ANIMALE, ENVIRONNEMENT : LES LEÇONS DE LA CRISE.** 8 février 2022. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/contribution_conseil_scientifique_8_fevrier_2022_one_health.pdf
- Vora NM, Hannah L. Want to prevent pandemics? Stop spillovers. Nature 605, 419-422 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01312-y>
- European Commission. Statement by Commissioners Stella Kyriakides and Jutta Urpilainen – Towards a new EU Global Health Strategy. Available on: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/statement_22_3128
- Pekar, JE, et al. SARS-CoV-2 emergence very likely resulted from at least two zoonotic events. 2022 *Preprint* Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6342616>
- OIE. SARS-COV-2 IN ANIMALS – SITUATION REPORT 13, 31/05/2022 <https://www.woah.org/fr/document/sars-cov-2-in-animals-situation-report-13/>
- Pickering B et al. Highly divergent white-tailed deer SARS-CoV-2 with potential deer-to-human transmission. 2022 *Preprint* bioRxiv 2022.02.22.481551; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481551>
- Yen HL et al. Transmission of SARS-CoV-2 (Variant Delta) from Pet Hamsters to Humans and Onward Human Propagation of the Adapted Strain: A Case Study. 2022 *Preprint* Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4017393> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4017393>
- <https://www.who.int/fr/news/item/07-03-2022-joint-statement-on-the-prioritization-of-monitoring-sars-cov-2-infection-in-wildlife-and-preventing-the-formation-of-animal-reservoirs>
- <https://www.afro.who.int/fr/news/plus-des-deux-tiers-des-africains-ont-ete-exposes-au-virus-responsable-de-la-covid-19-selon>
- Yen, H.-L et al, Transmission of SARS-CoV-2 (Variant Delta) from Pet Hamsters to Humans and Onward Human Propagation of the Adapted Strain: A Case Study. In SSRN Electronic Journal. (2022) <https://doi.org/10.2139/ssrn.4017393>
- <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>

- Adisasmito WB, Almuhairei S, Behravesh CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. (2022) One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. PLoS Pathog 18(6):e1010537.

12.SCIENCE ET POLITIQUE

- Réunion « European COVID-19 Scientific Councils Meeting » organisée par le Conseil scientifique COVID-19 français. 10 et 11 juin 2022.
- Christopher J L Murray. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. The Lancet. Volume 399, Issue 10323, 2022, Pages 417-419, ISSN 0140-6736. Available on: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00100-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00100-3)