

Avis n° 2021.0044/AC/SEESP du 17 juin 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination en anneau et la vaccination réactive devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 juin 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu la saisine du Directeur général de la santé en date du 21 avril 2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

L'émergence de nouveaux variants du virus SARS-CoV-2 fait l'objet d'une attention particulière dans la mesure où ceux-ci peuvent poser des problèmes spécifiques, en termes de transmissibilité, de gravité ou encore d'échappement immunitaire et de maintien de la réponse immunitaire induite par les différents vaccins.

Considérant la menace liée à l'apparition et à la diffusion de certains variants, la Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) sur l'opportunité, les indications et les modalités éventuelles d'une vaccination autour des cas de Covid-19 pour lesquels la présence d'un variant préoccupant (VOC) ou d'un variant d'intérêt (VOI) émergente est détectée. Elle souhaite notamment que soient précisés le périmètre des personnes éventuellement éligibles à ce type d'opération de vaccination lorsqu'il s'agit d'un cas sporadique et lorsqu'il s'agit d'un regroupement de cas (cluster), les délais dans lesquels ce type de stratégie peut être déployée, les types de vaccins à employer, les modalités de réalisation de ceux-ci notamment lorsque deux doses sont nécessaires. Enfin, l'opportunité d'étendre cette stratégie à l'ensemble des clusters identifiés ou de l'ensemble des cas quelle que soit la souche dès lors que l'incidence serait suffisamment faible et dans l'hypothèse d'une disponibilité suffisante des doses de vaccins nécessaires devra être évaluée.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- **La situation épidémiologique actuelle et l'évolution de la diffusion des variants du SARS-CoV-2 en France.** Dans un contexte de circulation encore active du virus malgré la baisse de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques¹, trois variants qualifiés de préoccupants (VOC)² sont présents en France

¹ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 10 juin 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-10-juin-2021>

²Santé publique France et le Centre national de référence des virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon bimensuelle, une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et au niveau international, sur la base des informations disponibles sur leur diffusion en France et à l'international (<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>). Cette analyse de risque aboutit au classement des variants évalués en trois catégories :

1. Variant préoccupant, ou VOC (« variant of concern » en anglais) : variant pour lequel il a été démontré en comparant avec un/plusieurs virus de référence : une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie de la COVID-19, comme par exemple un échappement à l'immunité naturelle post-infection ; une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique ; une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place (tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques) ; OU classement en VOC par l'OMS.

2. Variant à suivre, ou VOI (« variant under investigation » ou « variant of interest » en anglais) : variant caractérisé par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui conduisent à des changements en acides aminés associés à 5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX - Tél. : +33(0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33(0) 1 55 93 74 00

depuis le début de l'année 2021 : les variants alpha (20I/501Y.V1 ayant émergé au Royaume-Uni), beta (20H/501Y.V2 ayant émergé en Afrique du Sud) et gamma (20J/501Y.V3 ayant émergé au Brésil). Le quatrième VOC³ (20I/484K ou 20I/484Q selon le type de mutation), ayant émergé au Royaume-Uni début 2021, était peu détecté en France jusqu'à la mi-mars, mais les données de séquençage montrent désormais une transmission communautaire dans plusieurs régions. Un cinquième VOC, le variant delta (lignage 20A/452R (ou B.1.617.2), initialement détecté en Inde en décembre 2020) a été classé comme VOC le 12 mai 2021⁴. Le variant alpha (20I/501Y.V1) reste toujours nettement dominant par rapport aux autres variants en France métropolitaine : en semaine 22, parmi les tests positifs criblés dont les résultats étaient disponibles dans SI-DEP, 74,6 % correspondaient à une suspicion de variant alpha (20I/501Y.V1) et 6,3 % de variant beta (20H/501Y.V2) ou gamma (20J/501Y.V3). Les données de surveillance génomique disponibles confirment la prédominance du variant préoccupant alpha (20I/501Y.V1)⁵. Lors de l'enquête Flash#10 (le 25 mai 2021), on observait une diminution de la part de variants portant les mutations E484K ou E484Q à 10,8 % (13,0 % lors de l'enquête Flash #9 vs 11,0 % dans Flash #8 et 8,7 % dans Flash #7) même si celle-ci restait élevée. Enfin, malgré une augmentation récente de la détection du variant delta (B.1.617.2) dans les prélèvements séquencés, aucun élément n'indique à ce jour une circulation significative de ce lignage sur le territoire.

- **Les mesures de freinage de la diffusion des variants du SARS-CoV-2.** La Direction générale de la santé a élaboré une stratégie nationale de freinage de la propagation des variants du SARS-CoV-2⁶. Des mesures complémentaires sont ainsi prévues avec un renforcement spécifique concernant les VOC beta (20H/501Y.V2) et gamma (20J/501Y.V3) : i) généralisation de la stratégie de criblage des variants d'intérêt (RT-PCR de criblage en seconde intention, réalisée dans un délai de 36h maximum en cas de test positif) et depuis le 31 mai 2021 de la recherche de mutations d'intérêt du SARS-CoV-2 (mutations E484K, E484Q, L452R)⁷, ii) renforcement de la recherche de chaînes de transmission supplémentaires autour des cas de variants d'intérêt (déclenchement des opérations de tracing et d'isolement dès la réception du résultat du test de première intention sans attendre les résultats de la RT-PCR de criblage, et déclenchement des dispositions de renforcement en cas de contamination par un variant d'intérêt lors de la réception du résultat de la RT-PCR de criblage, sans attendre une confirmation par un éventuel séquençage), iii) intensification du suivi du respect des mesures d'isolement des personnes porteuses d'un variant d'intérêt (durée d'isolement portée à 10 jours et réalisation systématique d'un test de sortie d'isolement pour les variants beta (20H/501Y.V2) et gamma (20J/501Y.V3)). Ces mesures font l'objet d'une mise en œuvre adaptée en cas de cas groupés de certains variants émergents sous l'égide des ARS et des cellules régionales de Santé publique France (par exemple dépistage ciblé devant la découverte de cas groupés d'infection au variant 20I/484K dans une collectivité de demandeurs d'asile à

des implications phénotypiques confirmées ou suspectées ET : responsable d'une transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou a été détecté dans de multiples pays ; OU classement en VOI par l'OMS.

3. Variant en cours d'évaluation, ou VUM (« variant under monitoring ») : absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique en France ou au niveau international, malgré la présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupant(s) / à suivre.

³ Non reconnu comme VOC par l'OMS.

⁴ Par ailleurs 8 variants sont classés comme VOI et 8 comme VUM en date du 2 juin 2021.

⁵ Les enquêtes Flash, qui reposent sur une sélection aléatoire de prélèvements RT-PCR positifs, font partie des cibles prioritaires de la stratégie nationale de surveillance génomique et permettent d'établir une cartographie de la diffusion des variants circulant en France (<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#block-338801>). Ces enquêtes sont proposées deux fois par mois à tous les laboratoires de biologie médicale (LBM) publics et privés et reposent sur une participation volontaire.

⁶ Direction générale de la santé. Stratégie de freinage de la propagation des variantes du SARS-CoV2 : renforcement spécifique sur les variantes d'intérêt 20H/501Y.V2 ET 20J/501Y.V3. DGS-URGENT N°2021_12 du 7 février 2021. Paris: DGS; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no12_strategie_variant.pdf

⁷ Ministère des solidarités et de la santé, Direction générale de la santé, Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales. Evolution de la stratégie de criblage des tests positifs pour la recherche de mutations d'intérêt du SARS-COV2. MINSANTE N°2021-72 du 26 mai 2021. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/07/20210607-minsante-72-evolution-strategie-de-criblage.pdf> : les kits RT-PCR utilisés pour le criblage des tests positifs doivent désormais tenir compte des éléments suivants : abandon de la recherche de la mutation 501Y, de la délétion 69-70 ou de la mutation A570D ; recherche distincte des 3 mutations E484K, E484Q et L452R.

Brest). Des mesures concernant les voyages internationaux ont également été prises pour les voyageurs en provenance de pays dits « rouges » (nécessité d'un motif impérieux et de la présentation d'un résultat de test RT-PCR négatif datant de moins de 72h), avec renforcement des dispositions depuis le 24 avril 2021 pour certains pays (Brésil, Argentine, Chili, Afrique du Sud, Inde, Royaume-Uni⁸, etc.) et le département de la Guyane (notamment présentation d'un résultat de test RT-PCR négatif réalisé moins de 72h avant le départ et d'un résultat de test antigénique négatif réalisé moins de 24h avant le départ OU présentation d'un résultat de test RT-PCR négatif réalisé moins de 36h avant le départ, réalisation d'un test antigénique à l'aéroport d'arrivée, engagement de réaliser une quarantaine obligatoire de 7⁹ ou 10 jours, réalisation d'un test RT-PCR à J+9 afin de disposer du résultat au plus tard à J+10). Enfin, afin de lutter contre la diffusion communautaire du virus et la circulation de mutations préoccupantes, une stratégie de vaccination dite « ciblée » a été promue¹⁰ qui doit permettre de contrôler au plus tôt la transmission autour des situations de clusters ou de diffusion communautaire impliquant notamment des mutations préoccupantes. Dans les situations identifiées à risque¹¹, il s'agit de vacciner en priorité tous les individus de plus de 18 ans, non encore vaccinés, fréquentant les collectivités concernées par un cluster, telles que les établissements médico-sociaux (EHPAD, USLD, établissements pour personnes handicapées), les établissements hospitaliers, les foyers d'hébergement d'urgence, les internats, les établissements pénitentiaires, les abattoirs, les foyers de travailleurs saisonniers, les résidences universitaires, etc.. Un renforcement de l'offre de vaccination locale auprès d'une population donnée est également à envisager lorsque l'investigation épidémiologique retrouve une zone géographique bien délimitée où une circulation communautaire de mutation(s) préoccupante(s) est établie ou en cours d'établissement. Cette stratégie vient en complément des autres mesures de gestion, comme l'isolement des cas et la quarantaine pour les contacts à risque et le respect des gestes barrières. Le dispositif de vaccination ciblée pourra utilement être accompagné d'une stratégie de dépistage large dans les collectivités, zones géographiques et populations ciblées afin de potentialiser les bénéfices de la vaccination et ceux de la stratégie « Tester-Alerter-Protéger ».

- **Les données d'efficacité vaccinale concernant les variants du SARS-CoV-2.** Dans son rapport sur l'impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie vaccinale¹², la HAS a réalisé une synthèse des données relatives à la réponse vaccinale contre les VOC en avril 2021. Depuis, trois études ont évalué, en vie réelle, l'efficacité vaccinale contre certains variants préoccupants¹³¹⁴¹⁵. Les données suggèrent que les vaccins actuellement disponibles en France - Comirnaty®, vaccin ARNm de Moderna, Vaxzevria® et le vaccin Janssen - restent actifs contre le variant alpha (B.1.1.7). Il apparaît clairement que le vaccin Vaxzevria® n'induit pas de réponse protectrice suffisante contre le variant beta (B.1.351) alors que le vaccin Janssen semble garder une bonne efficacité clinique contre ce variant. L'efficacité de Comirnaty® après 2 doses apparaît légèrement diminuée contre toute infection

⁸ Depuis le 31 mai 2021.

⁹ Pour le Royaume-Uni

¹⁰ MINSANTE n°2021-75 en date du 31 mai 2021. Déploiement de stratégies de vaccination ciblée autour de clusters ou situations de diffusion communautaire de cas de Covid-19 et en particulier de mutations préoccupantes

¹¹ Selon la MINSANTE n°2021-75 en date du 31 mai 2021, clusters ou risque de diffusion communautaire à partir de cas de mutations préoccupantes peu présents sur le territoire ciblé ou présentant des caractéristiques préoccupantes (virulence, contagiosité, échappement immunitaire) ; augmentation subite et inexplicable du taux d'incidence sur un territoire défini (à l'échelle départementale ou infra-départementale) ; circulation virale que les moyens classiques (contact-tracing, isolement) ne permettent pas seuls de contenir, au sein d'une population précisément identifiée (population précaire, isolée ou à risque de forme grave, etc...) sur un territoire défini (à l'échelle départementale ou infra-départementale).

¹² Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

¹³ Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants [letter]. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2104974>

¹⁴ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>

¹⁵ Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajecy N, Tyson JR, Galanis E, *et al.* Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2, including P.1 and B.1.1.7 variants: a test-negative design in adults 70 years and older in British Columbia, Canada [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.07.21258332>

documentée avec le variant beta (B.1.351) (75,0 % [IC 95 % : 70,5-78,9] vs 89,5 % [IC 95 % : 85,9-92,3] contre le variant alpha B.1.1.7), mais reste excellente contre les formes sévères (100,0 % [IC 95 % : 73,7-100,0] vs 100,0 % [IC 95 % : 81,7-100,0] contre le variant alpha B.1.1.7)¹³. Elle apparaît maintenue après 2 doses contre l'infection symptomatique par le variant delta (B.1.617.2) (87,9 % [IC 95 % : 78,2-93,2] vs 93,4 % contre le variant alpha (B.1.1.7) [IC 95 % : 90,4-95,5])¹⁴. L'efficacité des vaccins ARNm 21 jours et plus après la 1^{ère} dose semble également maintenue contre toute infection documentée par le variant gamma (P.1) (61 % [IC 95 % : 45-72] vs 67 % [IC 95 % : 57-75] contre le variant alpha (B.1.1.7))¹⁵. L'efficacité de Vaxzevria® à 2 doses contre l'infection symptomatique par le variant delta (B.1.617.2) est diminuée bien que de façon non significative (59,8 % [IC 95 % : 28,9-77,3] vs 66,1 % contre le variant alpha (B.1.1.7) [IC 95 % : 54,0-75,0])¹⁴.

- **L'intérêt et l'efficacité de la vaccination en anneau dans le contrôle de certaines épidémies.** La vaccination en anneau est une stratégie vaccinale qui repose sur la vaccination des contacts (1^{er} anneau ou contacts de 1^{ère} génération) et des contacts des contacts (2^{ème} anneau ou contacts de 2^{ème} génération) d'un cas index confirmé. L'objectif est de contrôler la diffusion de l'agent infectieux. Cette stratégie a été mise en œuvre initialement avec succès dans le cadre de la lutte contre la variole (vaccination des contacts de 1^{ère} génération). Elle a également été utilisée avec succès contre la maladie à virus Ebola (vaccination des contacts de 1^{ère} et 2^{ème} générations), dans le cadre d'un essai vaccinal¹⁶ et utilisée dans la lutte contre la propagation d'épidémies en Afrique ; même si son utilisation seule pour contenir l'épidémie a été discutée¹⁷. A noter toutefois, que la période d'incubation était plus longue que pour le SARS-CoV-2 (5,1 jours pour le SARS-CoV-2, 12–21 jours pour Ebola (moyenne 4–10)¹⁸, 10-14 jours pour la variole (étendue 7 à 19 jours)¹⁹). Par ailleurs, les vaccins utilisés étaient susceptibles d'induire une réponse immature innée très précoce possiblement protectrice de manière non spécifique, avant que la réponse immunitaire adaptative ne se mette en place.
- **Les conditions requises pour espérer une efficacité théorique de la vaccination en anneau.** La vaccination en anneau peut présenter un intérêt selon les délais d'incubation et d'infectiosité de l'agent infectieux et le délai d'apparition de l'immunité protectrice vaccinale. Le délai moyen d'incubation pour le SARS-CoV-2 est d'environ 5,1 jours²⁰ et la durée d'infectiosité de 2 jours avant le début des symptômes et au maximum jusqu'à 14 jours après l'apparition des premiers signes (chez les personnes asymptomatiques, au plus tard 7 jours après le prélèvement positif). Quant au délai d'apparition de l'immunité protectrice après vaccination, si un début d'efficacité vaccinale est retrouvée dans les essais cliniques à partir de J12 après la 1^{ère} dose pour le vaccin Comirnaty®²¹, de J14 pour le vaccin ARNm Moderna et le vaccin Janssen et de 3 semaines pour le vaccin Vaxzevria®, les résultats des études

¹⁶ Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017;389(10068):505-18. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32621-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32621-6)

¹⁷ Kucharski AJ, Eggo RM, Watson CH, Camacho A, Funk S, Edmunds WJ. Effectiveness of ring vaccination as control strategy for Ebola virus disease. *Emerg Infect Dis* 2016;22(1):105-8. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3201/eid2201.151410>

¹⁸ Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011;377(9768):849-62. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60667-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60667-8)

¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Ordinary smallpox (Variola major) [En ligne]. Atlanta: CDC; 2016. <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/clinical-disease.html>

²⁰ Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-0504>

²¹ Une réanalyse des données des essais de phase III concernant les vaccins ARNm Pfizer et Moderna réalisée par Saul *et al.*, montre qu'une pleine efficacité de Comirnaty® est atteinte autour de 11 jours après la 1^{ère} dose (Saul A, Drummer HE, Scott N, Spelman T, Crabb BS, Hellard M. Reanalysis of the Pfizer mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine data fails to find any increased efficacy following the boost: implications for vaccination policy and our understanding of the mode of action [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.23.21252315>)

évaluant l'efficacité des vaccins Comirnaty® et Vaxzevria® en vie réelle^{22,23}, suggèrent des différences plus faibles entre les délais de survenue de la protection conférée par le vaccin Comirnaty® et par le vaccin Vaxzevria®. La durée d'incubation de 5 jours et le délai d'apparition de l'immunité protectrice vaccinale au minimum d'environ 11-12 jours ne permettent pas d'envisager que la vaccination des contacts d'un cas confirmé pourrait réduire le risque d'infection chez ceux-ci. La vaccination des contacts de 2^{ème} génération doit également prendre en compte les délais de mise en œuvre d'une telle stratégie : délai de diagnostic du cas index et du variant émergent²⁴, délai de traçage des contacts et des contacts des contacts²⁵, délai de vaccination des contacts de 2^{ème} génération. Dès lors que des mesures strictes d'isolement du cas index et de ses contacts seraient appliquées, le risque de contamination des contacts de 2^{ème} génération surviendrait environ à J+10 par rapport au début des signes cliniques du cas index. Le délai d'apparition de l'immunité protectrice vaccinale apparaît dès lors trop long pour qu'une protection des contacts des contacts puisse être espérée.

- **L'absence de données d'efficacité d'une stratégie de vaccination en anneau contre la Covid-19.** Deux études de modélisation comparant l'efficacité d'une vaccination en anneau et d'une vaccination de masse suggèrent un intérêt de la vaccination en anneau pour réduire le nombre de cas infectés par le SARS-CoV-2 par doses de vaccins consommées^{26,27}. Cependant dans ces modèles, est faite l'hypothèse d'une efficacité de la vaccination en post-exposition alors qu'aucune donnée ne sous-tend cette hypothèse (le repérage des cas contacts au moment même du contact étant impossible dans le cas de la Covid-19 dont la contagiosité survient avant les signes cliniques). Les résultats obtenus ne peuvent donc être transposés à la situation envisagée dans le cadre de la réponse à la présente saisine.
- **L'absence de recommandations internationales en faveur de la vaccination en anneau contre la Covid-19**, notamment afin de contrôler l'émergence de variants d'intérêt du SARS-CoV-2. Actuellement la principale réponse en termes de stratégie vaccinale face à la circulation de nouveaux VOC est le renforcement de la vaccination dans les territoires concernés²⁸. Par ailleurs, l'ECDC rappelle que le contrôle de la diffusion des VOC émergents repose sur le renforcement des mesures non pharmacologiques (port du masque, dispositif de dépistage et traçage, limitation des voyages, etc.).
- **Les résultats de travaux de modélisation menés par l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique et l'EHESP présentés en annexe.** Dans ce modèle stochastique individu-centré qui étudie la propagation du SARS-CoV-2, et en particulier l'invasion par un nouveau variant, l'objectif a été d'évaluer l'impact de différentes stratégies de freinage de la diffusion du variant, notamment par la

²² Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021;373:n1088. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1088>

²³ Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, *et al.* Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021;397(10285):1646-57. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00677-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00677-2)

²⁴ Selon le point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France en date du 10 juin 2021, en semaine 22, parmi les cas symptomatiques avec des dates de début des signes cliniques et de prélèvement pour diagnostic par RT-PCR ou tests antigéniques renseignés (soit 56,4 % des cas), le délai moyen de diagnostic était de 2,2 jours. Ce délai ne comprend pas le temps de la remise du résultat au patient. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-10-juin-2021>

Selon la stratégie nationale de lutte contre l'émergence des variants d'intérêt du SARS-CoV-2, il est indispensable de veiller à respecter un délai inférieur à 36h entre le résultat initial et celui du criblage au regard des enjeux liés au contact tracing.

²⁵ Selon le point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France en date du 27 mai 2021, le délai entre l'enregistrement d'une personne-contact à risque dans ContactCovid et le dernier contact de cette personne avec son cas index était de 2,9 jours. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 27 mai 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-27-mai-2021>

²⁶ MacIntyre CR, Costantino V, Trent M. Modelling of COVID-19 vaccination strategies and herd immunity, in scenarios of limited and full vaccine supply in NSW, Australia. *Vaccine* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.042>

²⁷ Tetteh JN, Nguyen VK, Hernandez-Vargas EA. COVID-19 network model to evaluate vaccine strategies towards herd immunity [preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.22.20248693>.

²⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 15th update, 10 June 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-15th-update-June%202021.pdf>

vaccination réactive ou par une stratégie de tester-tracer-isoler (TTI) renforcée ou par la combinaison des deux. La stratégie de vaccination réactive vise à vacciner - non pas les contacts du cas index au premier ou second degré (comme la vaccination en anneau) - mais l'ensemble de l'entourage des cas chez qui un variant aurait été détecté, c'est-à-dire l'ensemble des individus du foyer du cas détecté, des personnes à son lieu de travail et/ou à l'école/université. Dans le modèle, la vaccination est limitée aux adultes (plus de 18 ans). Les résultats de ce modèle indiquent que la vaccination réactive, si elle s'accompagne d'une acceptation optimale par la population et qu'elle débute dès la détection du premier cas, augmenterait la probabilité d'extinction de l'épidémie dans les 2 mois suivant la détection initiale du variant d'environ 10 % (relativement à l'absence de vaccination réactive), et réduirait de façon non négligeable le taux d'attaque d'environ 20 % sur la même période. Les résultats montrent aussi un rôle plus important du renforcement du TTI mis en place dans l'extinction et la circulation de l'épidémie. Ainsi, **la vaccination réactive peut apporter un bénéfice limité, mais appréciable, pour contenir une épidémie d'un variant émergent comme complément à la stratégie de TTI renforcée. Elle a un coût limité en termes de vaccins utilisés et de lieux de travail/écoles/universités dans lesquels la vaccination est mise en œuvre. Pour que la stratégie soit intéressante, il est essentiel qu'elle soit mise en œuvre précocement dès le premier cas détecté et qu'elle s'accompagne d'une acceptation vaccinale optimale (100 %) par la population.**

En dehors de l'objectif de ralentissement de la propagation de variants émergents, une telle stratégie pourrait être également envisagée en cas de circulation du virus plus faible sur un territoire. Les résultats de ce même modèle comparant le programme de vaccination en population générale associé ou non avec une stratégie de vaccination réactive, indiquent que la combinaison de ces deux stratégies, si elle s'accompagne d'une acceptation optimale par la population de la vaccination réactive, et que sa mise en œuvre débute dès la détection du premier cas, réduirait de façon non négligeable le pic d'incidence épidémique et le taux d'attaque à deux mois de l'ordre de 20 % à 25 %. Aux capacités de vaccination actuelles du programme de vaccination, son impact serait plus limité en cas d'acceptation similaire au programme de vaccination en population générale, mais non nul. Selon des analyses de sensibilité, l'impact de la vaccination réactive apparaît peu influencé par le délai de vaccination après la détection d'un premier cas. *A contrario*, le nombre de cas détectés à partir duquel la décision de mise en œuvre de la vaccination réactive est prise et le délai d'obtention d'une protection optimale après la vaccination, sont des paramètres susceptibles de réduire de façon conséquente l'impact de la vaccination réactive. Ainsi, **la stratégie de vaccination réactive peut apporter un bénéfice limité, mais non négligeable, pour contenir une épidémie avec une circulation virale limitée sur un territoire donné. Elle a un coût limité en termes de vaccins utilisés et de lieux de travail/écoles/universités dans lesquels la vaccination est mise en œuvre. Pour que la stratégie soit intéressante, il est essentiel qu'elle soit mise en œuvre précocement dès le premier cas détecté et qu'elle s'accompagne d'une acceptation vaccinale optimale (100 %) par la population.**

- **L'avis rendu par Santé publique France considérant non pertinente une vaccination en anneau des contacts de première et seconde générations, mais relevant l'intérêt d'une stratégie de vaccination des personnes fréquentant une collectivité où aurait été détecté un cluster.**

- **L'avis rendu par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale²⁹ (COSV) le 7 mai 2021 en faveur d'une vaccination des contacts secondaires ou de collectivité lors de survenue de cluster.** Le COSV formule notamment les recommandations suivantes :
 - o Le COSV recommande dans un premier temps l'utilisation de la vaccination en anneau dans les collectivités : établissements médico-sociaux (EHPAD, USLD, établissements pour personnes handicapées), établissements hospitaliers, foyers de travailleurs migrants, internats, établissements pénitentiaires, abattoirs.
 - o L'évaluation de la stratégie de vaccination en anneau devra être mise en place dès la première campagne. Si l'approche est effective, et si le niveau de circulation du virus sur le territoire est réduit, on pourra envisager un élargissement de l'utilisation de la vaccination en anneau.
 - o Si une stratégie de vaccination en anneau est décidée, elle devrait être mise en place dès le premier cas confirmé.
 - o La vaccination en anneau appelle à la mobilisation rapide d'équipes mobiles pour réaliser l'enquête épidémiologique et pour administrer en urgence une dose de vaccin à tous les contacts

²⁹ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 7 mai 2021 – vaccination en anneau. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_7_mai_2021_-_vaccination_en_anneau.pdf

- primaires d'un cas confirmé, ainsi qu'à tous les contacts secondaires de ces contacts primaires, et ce quel que soit le statut vaccinal de ces personnes.
- La vaccination en anneau doit se faire dans le cadre d'un schéma vaccinal complet à deux doses pour ceux qui n'auraient pas encore été primo-vaccinés, et avec une seule dose pour les personnes déjà complètement immunisées.
 - Dans le cadre d'une stratégie de vaccination en anneau, une quarantaine stricte et surveillée doit être imposée pour les personnes étant identifiées comme contacts primaires ou secondaires, et qui refusent la vaccination.
 - En cas de détection d'un cluster, la vaccination en anneau devrait se doubler de mesures de contrôle de l'épidémie dans la collectivité.

Conclusion

La HAS considère qu'une stratégie de vaccination en anneau (vaccination des contacts de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération) paraît peu pertinente au regard des délais d'incubation et d'obtention d'une protection vaccinale. En revanche, une vaccination réactive contre la Covid-19 visant, non pas les contacts du cas index comme la vaccination en anneau, mais l'ensemble de l'entourage des cas chez qui un variant émergent aurait été détecté (c'est-à-dire l'ensemble des individus du foyer du cas détecté, des personnes à son lieu de travail et/ou à l'école/université), pourrait apparaître comme une intervention intéressante en complément du renforcement de la stratégie « tester alerter protéger » dans le cadre d'une stratégie de freinage de la propagation de variants émergents. Une telle stratégie pourrait être envisagée devant la survenue de cas d'infection par certains variants préoccupants et variants d'intérêt du SARS-CoV-2 encore peu présents sur le territoire ciblé et à la suite d'une investigation de l'ARS et de la cellule régionale de Santé publique France.

Toutefois, pour permettre de ralentir le risque de diffusion de tels variants émergents et de réduire de façon notable le taux d'infections secondaires, elle nécessite d'être mise en œuvre dès la survenue d'un premier cas de variant détecté, ainsi qu'une acceptabilité forte de la vaccination par la population concernée par la circulation de ces variants. La HAS souligne également que la mise en place des mesures renforcées de contrôle (dépistage, traçage des contacts, isolement) constitue la réponse la plus efficace dans une telle situation.

Le choix du vaccin à administrer dépendra du variant détecté et des connaissances sur l'efficacité des différents vaccins vis-à-vis de ce variant. L'efficacité des vaccins ARNm apparaît globalement conservée contre les variants beta (B.1.351), gamma (P.1) et delta (B.1.617.2). L'utilisation du vaccin Vaxzevria® n'est pas préconisée en cas de circulation du variant beta (B.1.351).

Les données disponibles sur le délai d'obtention d'une réponse vaccinale semblent indiquer que les vaccins à ARNm offrent un début de protection plus précoce que Vaxzevria® même si les différences observées dans les études observationnelles sont plus faibles que celles observées antérieurement dans les essais.

Dans la situation actuelle, l'utilisation des vaccins ARNm devrait donc être privilégiée dans le cadre d'une telle intervention.

La stratégie de vaccination réactive s'applique à toutes les personnes éligibles à la vaccination (plus de 18 ans ou plus de 12 ans pour le vaccin Comirnaty®), non encore vaccinées ou incomplètement vaccinées (une seule dose) et chez qui une vaccination complète (deux doses) sera requise. Dans ce cadre la vaccination devra privilégier les vaccins à ARNm (quel que soit le vaccin reçu antérieurement) et respecter le schéma vaccinal recommandé. La HAS souligne l'intérêt de respecter un délai de 3 à 4 semaines entre les deux doses de vaccin à ARNm.

La HAS souligne les éventuelles difficultés opérationnelles de la mise en œuvre d'une telle stratégie qui nécessite la mobilisation rapide de l'ensemble des acteurs pour l'administration du vaccin dans les lieux fréquentés par l'entourage des cas, par exemple par l'intermédiaire d'une équipe mobile ou de centres de vaccination éphémères, mais aussi de l'ensemble des professionnels de santé en ville et en médecine du travail. Une communication adaptée sera également nécessaire à l'échelle de la population concernée afin de garantir une adhésion forte des personnes concernées à la vaccination. A ce titre le retour d'expérience des opérations de vaccination ciblée mises en œuvre à Bordeaux, Brest et Strasbourg pourra permettre d'approcher les contraintes opérationnelles.

La HAS recommande ainsi que la mise en œuvre de cette stratégie fasse l'objet d'une évaluation systématique.

En dehors de l'objectif de ralentissement de la propagation de variants émergents, la stratégie de vaccination réactive pourrait apporter un bénéfice supplémentaire limité, mais non négligeable, pour contenir une épidémie dès lors que la circulation virale est plus limitée sur un territoire donné. Il est cependant essentiel, pour que cette stratégie soit intéressante, qu'elle soit mise en œuvre précocement dès le premier cas détecté et qu'elle s'accompagne d'une acceptation vaccinale optimale par la population.

Sans ces conditions fortes de réalisation et au regard des capacités de vaccination (nombre de premières doses injectées par jour) observées en France actuellement, l'intérêt de coupler une stratégie de vaccination réactive localisée au programme national de vaccination apparaît plus discutable.

La HAS rappelle l'importance du respect des gestes barrières, tout particulièrement dans ce contexte spécifique d'émergence de variants du SARS-CoV-2.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 juin 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

Pour évaluer l'intérêt d'une vaccination autour des cas de Covid-19 dans le contexte de circulation d'un variant émergent, la HAS présente les résultats préliminaires issus d'un modèle individu centré développé, à sa demande, par l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'Institut Pasteur. Ce modèle mathématique constitue un outil supplémentaire d'aide à la décision pour définir la stratégie vaccinale contre la Covid-19 la plus adaptée au contexte épidémiologique et d'émergence d'un variant sur un territoire donné.

1) Intérêt de la vaccination réactive dans un contexte d'émergence d'un variant sur un territoire donné

Compte tenu des délais d'incubation de la maladie, des délais du contact-tracing et d'implémentation d'une vaccination en anneaux basée sur des contacts avérés, le choix a été fait de tester une stratégie de vaccination réactive ciblant plus largement tous les individus qui partagent un foyer ou un même lieu de travail où la circulation du variant est détectée.

Le modèle est un modèle stochastique individu-centré qui étudie la propagation du SARS-CoV-2 et en particulier l'invasion par un nouveau variant à l'échelle d'une communauté correspondant à une population de 117 000 habitants (équivalent de la ville de Metz).

Il intègre des données démographiques portant sur la composition, la taille des foyers (données INSEE), et sur la composition territoriale des lieux de travail (taille des entreprises), des types d'écoles, et du réseau de transports etc. dans la région de la ville de Metz. Il tient compte des données d'enquêtes sur les contacts inter-individuels pour la France (Matrice de contact française décrite par Béraud et al Plos One 2015) afin de construire un réseau complexe de contacts, intégrant les relations entre individus par classe d'âge dans différents milieux - ménage, école, lieu de travail, communauté, transports et des changements des interactions sociales dus à la pandémie modifiant la matrice de contacts (réduction des contacts de la communauté et augmentation de la part du télétravail).

Le modèle tient également compte de paramètres épidémiologiques disponibles sur l'histoire naturelle de l'infection par le SARS-CoV-2, avec des paramètres calibrés sur la base des statistiques disponibles sur la méthode de détection des cas de Covid-19 implémentée en France (tester-tracer-isoler), du rythme de la vaccination observé en mai 2021 (1^{ère} dose) et du délai nécessaire à l'obtention d'une protection après injection de la 1^{ère} dose.

L'objectif du modèle est d'évaluer, par rapport à la stratégie actuelle de tester-tracer-isoler (TTI) et de vaccination de masse, l'impact de différentes stratégies de freinage de la propagation des variants du SARS-CoV-2 comprenant soit :

- 1) Un programme de vaccination réactive ciblant l'entourage des cas chez qui un variant a été détecté, constitué par l'ensemble des individus du foyer du cas détecté et des personnes à son lieu de travail et/ou à l'école. Ce programme s'ajoute à la stratégie actuelle de TTI ainsi qu'au programme de vaccination de la population adulte ;
- 2) Une stratégie tester-tracer-isoler (TTI) renforcée (conditions optimales) impliquant la généralisation du criblage des variants, un renforcement de la recherche des chaînes de transmission autour des cas de variants et l'intensification du suivi du respect des mesures d'isolement des personnes porteuses d'un variant. Cette stratégie s'ajoute à la stratégie de vaccination actuelle de la population adulte ;
- 3) Une stratégie de vaccination réactive couplée à une stratégie de TTI renforcée (les stratégies (1)+(2) ensemble) ;

- 4) Une stratégie de tester-tracer-isoler (TTI) renforcée (2) couplée à une stratégie de vaccination renforcée non réactive où le nombre de doses distribuées est augmenté du nombre moyen de doses injectées dans le cadre de la vaccination réactive définie en (1).

Ces propositions ont été orientées selon les différentes mesures déjà prises par le gouvernement en cas de détection de variants. Dans le modèle, la vaccination est limitée aux personnes de plus de 18 ans.

Dans les simulations, l'invasion du nouveau variant passe par l'introduction de 3 infections au hasard dans la communauté. La co-circulation de différents variants n'est pas simulée. La détection des cas dépend ensuite de la fréquence de détection, de l'expression symptomatique, etc...

Dès la détection du premier cas de variant du SARS-CoV-2, la stratégie TTI est renforcée selon les hypothèses suivantes : la totalité de cas cliniques est détectée (soit 2 fois plus que normalement), et environ 3 fois plus de cas contacts en dehors du foyer sont identifiés par rapport au TTI habituel. Les résultats de ce scénario sont comparés avec un scénario dans lequel les capacités de TTI restent celles observées actuellement en France.

La vaccination réactive est mise en œuvre selon différentes modalités : dès le 1^{er} cas de variant du SARS-CoV-2 détecté, ou seulement après le 5^{ème} ou le 10^{ème} cas détecté. Les taux d'acceptation de la vaccination réactive sont de 50 %, correspondant à la valeur habituelle, ou de 100 %.

Les critères de jugement considérés sont :

- La probabilité d'extinction de l'épidémie durant les 2 premiers mois à compter de l'identification du premier cas de variant ;
- Le taux d'attaque à 2 mois suivant l'identification du premier cas de variant.

Le nombre de doses de vaccin consommées par la stratégie réactive et le nombre de lieux concernés par la vaccination réactive (écoles, entreprises) sont déterminés pour décrire les contraintes logistiques de mise en œuvre de la vaccination réactive.

Le modèle explore différents degrés de transmission des variants résumés par des valeurs du ratio de reproduction entre $R = 1,2$ et $R = 1,5$ et fait l'hypothèse d'absence de différence de symptomatologie de la Covid-19 liée au variant.

Dans le cadre de la campagne de vaccination, toutes les personnes adultes qui l'acceptent reçoivent l'injection (cf. taux d'acceptation tableau 1), à l'exception des cas symptomatiques qui ne sont pas vaccinés.

Le délai d'obtention de la protection est fondé sur les données des essais cliniques et des études observationnelles³⁰³¹³² avec une montée en charge progressive de l'efficacité vaccinale (effet partiel en moyenne 7 jours après la première dose et effet maximal en moyenne 15 jours après la première dose).

Tableau 1 Principaux paramètres du modèle liées aux stratégies testées

Paramètres	Valeurs stratégie actuelle	Valeurs stratégie renforcée
Couverture vaccinale initiale	65% des plus de 60 ans et 12% des moins de 60 ans	
Immunité acquise initiale	26% (due à la circulation antérieure du virus)	
Efficacité vaccinale 7 jours après la première dose	Infection : 52% Infection symptomatique : 62%	

³⁰ Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383(27):2603-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

³¹ Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2020;384(5):403-16. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

³² Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med 2021;384(15):1412-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

Efficacité vaccinale 15 jours après la première dose	Infection : 87% Infection symptomatique : 90%	
Taux d'acceptation de la vaccination	74% des plus de 65 ans et 50% des moins de 65 ans	50 ou 100% (vaccination réactive) 74% des plus de 65 ans et 50% des moins de 65 ans (programme de vaccination actuel)
Rythme d'administration de la 1 ^{ère} dose	600 doses/jours (~340000 doses/jour rapporté à l'échelle nationale)	
Délai de mise en œuvre de la vaccination réactive	NA	2 jours
Délai entre la détection du cas et son isolement et celui du foyer	3,6 jours	1 jour
Délai entre l'isolement du cas et l'isolement de la communauté	1 jour	1 jour
Taux d'acceptation de l'isolement des membres du foyer	70%	100%
Taux de dépistage des cas	Symptomatiques : 50% Asymptomatiques ou paucisymptomatiques : 10%	Symptomatiques : 100% Asymptomatiques ou paucisymptomatiques : 50%
Identification des contacts par le contact-tracing	2,8 contacts par cas détecté	5,6 contacts par cas détecté

La description du modèle, des différents scénarios épidémiologiques simulés, des hypothèses testées en lien avec la stratégie de dépistage et contact tracing (habituelle et renforcé) et de vaccination (aléatoire ou réactive) ainsi que les résultats complets du modèle seront détaillés dans une publication à paraître. Seule une synthèse des principaux résultats est présentée ci-après.

Dans un scénario épidémiologique avec $R = 1,2$ et par rapport à la stratégie de TTI et de vaccination actuelle, la mise en œuvre d'une vaccination réactive dès le premier cas détecté avec un taux d'acceptation de 100 % du vaccin permettrait :

- couplée à la stratégie TTI renforcée, d'augmenter de 60 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 71 % le taux d'attaque à deux mois ;
- couplée à la stratégie actuelle de TTI, d'augmenter de 6 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 22 % le taux d'attaque à deux mois.

En comparaison, la mise en œuvre d'une stratégie TTI renforcée permettrait :

- d'augmenter, à elle seule, de 49 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 65 % le taux d'attaque à deux mois ;
- et d'augmenter de 51 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 67 % le taux d'attaque à deux mois dès lors qu'elle est couplée à une vaccination renforcée non réactive.

Dans un scénario épidémiologique avec $R = 1,5$, la vaccination réactive dès le premier cas et avec une acceptation de 100 % permet :

- couplée à la stratégie renforcée de TTI, d'augmenter de 98 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 83 % le taux d'attaque à deux mois ;

- couplée à la stratégie actuelle de TTI, d'augmenter de 5 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 23 % le taux d'attaque à deux mois.

En comparaison, la mise en œuvre d'une stratégie TTI renforcée permettrait :

- d'augmenter, à elle seule, de 84 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 78 % le taux d'attaque à deux mois ;
- et d'augmenter de 84 % la probabilité d'extinction à 2 mois de l'épidémie et de réduire de 79 % le taux d'attaque à deux mois dès lors qu'elle est couplée à une vaccination renforcée non réactive.

L'impact de la vaccination réactive à partir du 5^{ème} ou du 10^{ème} cas est moindre.

En résumé, les résultats de ce modèle indiquent que la vaccination réactive, si elle s'accompagne d'une acceptation optimale par la population et qu'elle débute dès la détection du premier cas, augmenterait la probabilité d'extinction de l'épidémie dans les 2 mois suivant la détection initiale d'environ 10 % (relativement à l'absence de vaccination réactive) et réduirait de façon non négligeable le taux d'attaque d'environ 20 % sur la même période. Les résultats montrent aussi un rôle plus important du renforcement du TTI mis en place dans l'extinction et la circulation de l'épidémie.

La stratégie de vaccination réactive aurait un coût limité en termes de doses de vaccins utilisés et de lieux de travail/écoles vaccinés, avec cependant une large variabilité selon les situations.

Selon des analyses complémentaires, il apparaît que la vaccination réactive, si elle s'accompagne d'une augmentation de l'adhésion vaccinale, aurait un impact plus important une fois la campagne de vaccination de masse terminée et dès lors qu'il resterait uniquement une fraction de la population à convaincre de se faire vacciner.

Conclusion : la vaccination réactive peut apporter un bénéfice limité mais appréciable pour contenir une épidémie d'un variant émergent comme complément à la stratégie de TTI renforcée. Elle a un coût limité en termes de vaccins utilisés et de lieux de travail/écoles/universités vaccinés. Pour que la stratégie soit intéressante, il est essentiel qu'elle soit mise en œuvre précocement dès le premier cas détecté et qu'elle s'accompagne d'une acceptation vaccinale optimale par la population.

2) Intérêt de la vaccination réactive dans un contexte de circulation virale à faible niveau sur un territoire donné

A partir de ce même modèle, l'intérêt d'une vaccination réactive dans un contexte de circulation virale limitée sur un territoire donné a également été évalué.

L'objectif de cette seconde modélisation est d'évaluer, par rapport à la stratégie actuelle de vaccination de la population adulte, l'impact sur l'évolution épidémique de différentes stratégies de vaccination comprenant soit :

- un programme de vaccination réactive ciblant l'entourage des cas chez qui un cas a été détecté : l'ensemble des individus du foyer du cas détecté, les personnes à son lieu de travail et/ou à l'école, associé au programme de vaccination actuel de la population adulte ;
- un programme de vaccination non réactif renforcé où le nombre de doses distribuées correspond au nombre de doses du programme de vaccination de masse augmenté du nombre moyen de doses injectées dans le cadre d'une vaccination réactive.

Dans le modèle, la vaccination est limitée aux personnes de plus de 18 ans. Les capacités de vaccination simulées sont supérieures à celles observées actuellement avec 470 420 000 1^{ères} administrations par jour au total (~ 342

000 1^{ères} doses par jour pour le programme de vaccination de masse et de 470 420 000 1^{ères} doses par jour en combinaison avec la stratégie réactive).

Les taux d'acceptation de la vaccination réactive testés sont soit i) de 50 % chez les moins de 65 ans et 74 % chez les plus de 65 ans (conditions actuelles) soit ii) de 100 %.

La vaccination réactive dans chaque entreprise ou école est mise en œuvre selon différentes modalités : dès le 1^{er} cas détecté, ou à partir du 3^{ème} ou du 5^{ème} cas détecté.

Les critères de jugement considérés sont :

- le pic d'incidence des cas cliniques ;
- le taux d'attaque à 2 mois.

Le nombre de doses de vaccin consommées par la stratégie réactive et le nombre de lieux concernés par la vaccination réactive (écoles, entreprises) sont déterminés pour décrire les contraintes logistiques de mise en œuvre de la vaccination réactive.

Le modèle explore un scénario de circulation virale modéré (incidence hebdomadaire initiale de 160 cas pour 100 000) et un ratio de reproduction effectif de $R = 1,2$. Une immunité initiale de la population de 26 % est considérée et une couverture vaccinale initiale de 25 % pour les moins de 60 ans et de 74 % pour les plus de 60 ans (correspondant à la couverture vaccinale observée en France en juin 2021).

Les résultats complets du modèle seront détaillés dans une publication à paraître. Seule une synthèse des principaux résultats est présentée ci-après.

Tableau 2 : Impact de la vaccination réactive (scénario épidémiologique $R = 1,2$)

	Réduction relative du pic d'incidence à 2 mois (%)	Réduction relative du taux d'attaque à 2 mois (%)
Vaccination de masse seule	ref	ref
Vaccination de masse associée à la vaccination réactive	7	5
Vaccination renforcée	5	3
Vaccination de masse associée à la vaccination réactive avec un taux d'acceptation de 100%	23	21

Dans un scénario épidémiologique avec $R = 1,2$, la mise en œuvre d'une vaccination réactive dès le premier cas détecté avec un taux d'acceptation de 100 % du vaccin permettrait de réduire de 23 % le pic d'incidence et de 21 % le taux d'attaque à deux mois par rapport au programme de vaccination actuel.

Si l'acceptation de la vaccination réactive est similaire à celles observées dans le programme de vaccination en population générale, son impact est plus limité mais elle reste une stratégie intéressante en contribuant à une réduction relative de 7 % du pic d'incidence et de 5 % du taux d'attaque à deux mois par rapport à la stratégie actuelle de vaccination.

Les analyses de sensibilité menées sur les principaux paramètres indiquent :

- une faible influence du délai de mise en place de la vaccination réactive (1 jour, 2 jours ou 4 jours après la détection d'un cas) sur la réduction relative du pic d'incidence (~ 6 à 8 % quel que soit le délai) ;
- une influence significative du nombre de cas détectés à partir duquel la décision de mise en œuvre de la vaccination réactive est prise avec une réduction relative du pic d'incidence variant de 7 % si elle est mise en œuvre dès le premier cas à 1 % si elle est mise en œuvre seulement à partir du 5^{ème} cas détecté ;

- une influence du délai d'obtention d'une protection optimale après la 1^{ère} dose de vaccin : réduction relative de 7 % du pic d'incidence en cas d'efficacité optimale 15 jours après la 1^{ère} dose et de 6 % en cas d'efficacité optimale atteinte 4 semaines après la 1^{ère} dose de vaccin ;
- un impact plus important de la vaccination réactive par rapport à la vaccination de masse avec une réduction relative du pic d'incidence à 2 mois de l'ordre de 10% (versus 7 %) si l'acceptation de la vaccination par la population continue à augmenter de 20% pour atteindre 70 % chez les moins de 65 ans et 94 % pour les plus de 65 ans.

En résumé, les résultats de ce modèle indiquent que la vaccination réactive, si elle suscite une acceptation optimale par la population et qu'elle débute dès la détection du premier cas, réduirait de façon non négligeable le pic d'incidence épidémique et le taux d'attaque à deux mois de l'ordre de 20 % à 25 %. Aux capacités de vaccination actuelles du programme de vaccination de masse, son impact serait plus limité en cas d'acceptation similaire à celle observée dans la population générale mais non nul.

Avec ce niveau d'incidence, la stratégie de vaccination réactive aurait un coût modéré en termes de doses de vaccins utilisées (surplus de 80 000 doses par jour en moyenne en France) et de lieux de travail/écoles vaccinés (260 lieux vaccinés en France pendant les deux mois), avec cependant une large variabilité selon les situations.

Selon des analyses de sensibilité, l'impact de la vaccination apparaît peu influencé par le délai de mise en place de la vaccination réactive. *A contrario*, le nombre de cas détectés à partir duquel la décision de mise en œuvre de la vaccination réactive est prise et le délai d'obtention d'une protection optimale après la vaccination sont des paramètres susceptibles de réduire de façon conséquente l'impact de la vaccination réactive (si mise en œuvre à partir du 3^{ème} ou du 5^{ème} cas ou si délai allongé de protection).

Conclusion : la vaccination réactive peut apporter un bénéfice limité mais non négligeable pour contenir une épidémie avec une circulation virale limitée sur un territoire donné. Elle a un coût modéré en termes de vaccins utilisés et de lieux de travail/écoles/universités vaccinés. Pour que la stratégie soit intéressante, il est essentiel qu'elle soit mise en œuvre précocement dès le premier cas détecté et qu'elle s'accompagne d'une acceptation vaccinale optimale par la population.