



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Recommandation relative à la vaccination contre la COVID 19 de l'entourage de certaines populations vulnérables

Et synthèse des données relatives
à l'efficacité des vaccins contre la
COVID-19 sur la transmission du
SARS-COV-2 au 1er avril 2021

Validé par le Collège le 29 avril 2021

Descriptif de la publication

| | |
|-------------------------------|---|
| Titre | Recommandation relative à la vaccination contre la COVID 19 de l'entourage de certaines populations vulnérables Et synthèse des données relatives à l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 sur la transmission du SARS-COV-2 au 1er avril 2021 |
| Méthode de travail | |
| Objectif(s) | |
| Cibles concernées | |
| Demandeur | Auto-saisine |
| Promoteur(s) | Haute Autorité de santé (HAS) |
| Pilotage du projet | Laura ZANETTI |
| Recherche documentaire | Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS |
| Auteurs | Olivia ING, Sophie TCHAKAMIAN, Laura ZANETTI |
| Participants | Membres du groupe de travail : Dominique ABITEBOUL, Laurent BELEC, Agathe BILLETTE de Villemeure, Céline CHARTIER, Olivier EPAULARD, Daniel FLORET, Daniel LEVY-BRUHL, Judith MUELLER |
| Conflits d'intérêts | Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail. |
| Validation | Version du 29 avril 2021 |
| Actualisation | |
| Autres formats | |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2021 – ISBN :

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 4 |
| Argumentaire | 5 |
| Recommandations | 7 |
| Synthèse des données disponibles | 9 |
| 1. Données pré-cliniques sur l'efficacité vaccinale sur la transmission du SARS-CoV-2 | 11 |
| 2. Données d'efficacité dans les essais cliniques sur les formes asymptomatiques du SARS-CoV-2 | 16 |
| 3. Données d'efficacité « en vie réelle » recueillies lors des campagnes de vaccination en Israël, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis | 22 |
| 4. Données sur l'impact de la vaccination sur la charge virale et la durée d'excrétion virale chez les vaccinés infectés comparativement aux non vaccinés | 30 |
| 5. Données relatives à la vaccination des professionnels éligibles à la vaccination | 32 |
| Références bibliographiques | 39 |

Introduction

A ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle au sein de l'Union européenne, par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ils sont autorisés en France et sont intégrés à la stratégie de lutte nationale contre la Covid-19 :

- Deux vaccins utilisant une plateforme à ARNm : le vaccin Comirnaty développé par Pfizer/BioN-Tech et le vaccin Covid-19 Vaccine ARNm-1273 développé par Moderna ;
- Un vaccin utilisant un vecteur adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1-S), recombinant non répliquatif : le vaccin Vaxzevria développé par AstraZeneca ;
- Et un vaccin utilisant un vecteur viral de l'adénovirus humain de type 26 (Ad26.COV2-S) recombinant non répliquatif : le vaccin Covid-19 développé par Janssen.

La connaissance de l'efficacité vaccinale sur le risque de transmission est essentielle pour l'adaptation de la stratégie vaccinale, notamment dans un contexte de doses limitées, ainsi que pour l'information éclairée des personnes vaccinées sur les mesures barrières à respecter. Les données publiées et celles transmises par les laboratoires n'étaient pas suffisantes au moment de l'autorisation de mise sur le marché des différents vaccins pour conclure à une efficacité sur la transmission. Ainsi, la stratégie de vaccination adoptée visait à 1) réduire la morbi-mortalité en vaccinant en priorité les patients à haut risque de formes graves et 2) maintenir le fonctionnement du système de santé en vaccinant en priorité les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social, en s'appuyant sur le bénéfice individuel de la vaccination.

La disponibilité de nouvelles données sur l'efficacité sur la transmission du SARS-CoV-2 de ces différents vaccins anti-Covid-19, a conduit la HAS à réaliser une synthèse des connaissances à date et à proposer d'élargir la vaccination à l'entourage de certaines populations vulnérables.

Argumentaire

Les premières données post-marketing confirment l'efficacité des vaccins sur la réduction du risque de formes graves de covid-19, et suggèrent, pour certains vaccins, un effet sur la réduction du risque de transmission du SARS-CoV-2 chez les personnes vaccinées.

Ces premières données suggèrent que les vaccins à ARNm de Pfizer/BioNTech et de Moderna auraient une efficacité importante après la seconde dose de l'ordre de 80 à 90 % (bornes inférieures autour de 50 %) sur les infections asymptomatiques à SARS-CoV-2 chez les personnes plutôt jeunes et sans comorbidités. Le vaccin Covid-19 de Janssen aurait une efficacité vaccinale sur les infections asymptomatiques de l'ordre de 70 % (borne inférieure à 47 %). Concernant le vaccin AstraZeneca VAXZEVRIA, les données sont plus difficiles à interpréter, du fait de différences de schéma d'évaluation et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques, mais elles suggèrent que ce vaccin pourrait avoir une efficacité, variable en fonction des souches analysées, et sans doute inférieure à celle des vaccins précédents. L'utilisation des vaccins Pfizer/BioNTech et AstraZeneca (deux doses) semble être associée à une réduction des infections dans l'entourage de soignants vaccinés d'environ 50 % (borne inférieure 30 %).

Si ces premières données sont encourageantes, elles sont pour certaines non encore revues par les pairs (*preprint*) et elles méritent d'être consolidées par les résultats d'autres études dont la méthodologie serait plus adaptée à l'étude de ce critère et confortées sur des durées de suivi plus longues.

En effet, la durée courte de suivi de ces études laisse ouverte la question de la persistance de cette protection contre l'infection (asymptomatique) sur une période prolongée ; le changement de stratégie sur la base d'une hypothèse de protection vaccinale contre la transmission repose sur un effet protecteur à long terme.

Cependant, elles offrent des perspectives intéressantes pour la poursuite de la campagne de vaccination et son adaptation. **Ces données suggèrent, en effet, que la vaccination ne procure pas qu'une stricte protection individuelle, ce qui justifierait de réfléchir à une extension de la vaccination aux populations à faible risque de développer des formes graves de la maladie, mais susceptibles de transmettre le virus à de nombreux contacts ou à des personnes fragiles, lorsque la quantité de doses de vaccin disponibles le permettra.**

Dès lors que le recul sera plus grand et que la morbi-mortalité liée à la Covid-19 sera réduite par la vaccination en priorité des personnes à risque de formes graves, l'objectif du programme de vaccination pourrait ainsi s'orienter vers la réduction de la circulation du virus au sein de la population.

Enfin, ces données doivent également s'interpréter dans le contexte de la circulation problématique des variants plus transmissibles que les variants historiques. Cette transmissibilité a été évaluée par l'Institut national de santé publique du Québec (1) : le variant B.1.1.7 dit « anglais » est estimé 1,4 à 1,8 fois plus transmissible, le variant B.1.351 dit « sud-africain » 1,5 fois plus transmissible et le variant P.1 dit « brésilien » 1,8 à 2,5 fois plus transmissible que les variants communs. Si les données issues des études observationnelles rapportées dans le document semblent confirmer l'efficacité des vaccins à ARN contre le variant B.1.1.7 dit

« anglais » lorsque que ce variant était prédominant, les données contre le variant B.1.351, dit « sud-africain » et le variant P .1 dit « brésilien » sont encore insuffisantes. Des données complémentaires permettant d'étudier l'effet de la vaccination sur la transmission à la faveur de la circulation de ces variants sont donc également nécessaires.

Au total, l'état des lieux des données disponibles permet de formuler un message clé pour la promotion de la vaccination contre la Covid-19 : **la vaccination permet de réduire de façon importante le risque d'infection symptomatique ou asymptomatique. Elle limite ainsi le risque de transmettre le virus aux personnes vulnérables dans son entourage.**

Recommandations

Au vu :

- des données préliminaires encourageantes sur l'efficacité des vaccins contre les infections asymptomatiques et sur la transmission qui suggèrent que la vaccination ne procure pas qu'une stricte protection individuelle et qu'elle permet de réduire le risque de transmission du virus aux personnes dans son entourage ;
- de l'intérêt à protéger des personnes particulièrement vulnérables contre l'infection (car particulièrement exposées et mal ou insuffisamment protégées par leur vaccination) ou à éviter toute rupture de soins indispensables à leur quotidien par la vaccination de leurs aidants
- de la couverture insuffisante en particulier de certains professionnels de santé et des professionnels du secteur médico-social ;
- de la persistance de cas de covid-19 nosocomiaux et de clusters rapportés en établissements de santé et médico-sociaux malgré les mesures de prévention appliquées dans les établissements et dont l'incidence pourrait être réduite par la vaccination ;

- 1) la HAS appelle, en premier lieu, au renforcement de la vaccination de l'ensemble des professionnels du secteur de la santé ainsi que du secteur médico-social et des transports sanitaires. La vaccination doit devenir une priorité pour les personnes travaillant dans les services accueillant des personnes particulièrement à risque de formes graves de Covid-19, ainsi que des professionnels en contacts fréquents et rapprochés avec des personnes vulnérables, pour garantir leur propre protection, mais aussi celles de leur patients et de ces personnes.**
- 2) La HAS appelle par ailleurs, de façon prioritaire, à la vaccination des entourages des personnes immunodéprimées, conformément à son avis du 29 avril relatif à la vaccination prioritaire de l'entourage des immunodéprimés contre le SARS-Cov-2¹.**
- 3) La HAS appelle également à la vaccination des aidants familiaux des personnes vulnérables particulièrement à risque de formes graves de Covid-19 (personnes âgées dépendantes) ou à risque d'être exposées au virus du fait de la proximité avec leurs aidants et de leur difficulté à respecter les gestes barrières (personnes en situation de handicap). La vaccination des aidants/entourages de ces populations vulnérables a également pour objectif d'éviter toute rupture de la prise en charge et de la continuité des soins quotidiens délivrés à ces populations.**

Ainsi, la HAS recommande que la vaccination puisse être proposée :

- ➔ Tout d'abord aux proches aidants familiaux de personnes âgées en perte d'autonomie et titulaires d'une allocation personnalisée d'autonomie, qui n'auraient pas été vaccinés

¹ Haute Autorité de Santé. Décision n° 2021.0xxx/DC/SEESP du 29 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Vaccination prioritaire de l'entourage des immunodéprimés contre le SARS-Cov-2 relative à la vaccination prioritaire de l'entourage des immunodéprimés contre le SARS-Cov-2 ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021

en raison de leur âge ou comorbidités, (ces proches aidants familiaux étant souvent les seuls garants de la continuité des soins et de l'assistance portés auprès de ces personnes fragiles). Cette population représenterait environ 410 000 personnes proches aidants à domicile à cibler en priorité.

Il peut en effet être estimé que 785 300 personnes bénéficient de l'APA à domicile, ce qui correspond à 410 000 proches aidants familiaux de moins de 55 ans, selon les hypothèses suivantes fondées sur les résultats de l'enquête CARE :

- 27 % des bénéficiaires de l'APA sont aidés par un conjoint, dont la plupart sont déjà éligibles à la vaccination en raison de leur âge (quartile inférieur 66 ans).
 - 65 % d'entre eux environ sont aidés par un aidant familial autre que le conjoint (majoritairement les enfants), dont la moitié ne serait pas encore éligible à la vaccination prioritaire du fait de leur âge (médiane d'âge 55 ans).
 - Par ailleurs, on estime à 1,6 le nombre d'aidants intervenant auprès des seniors résidant à domicile².
- Puis, aux proches aidants³ familiaux des personnes atteintes de handicap et bénéficiaires d'une allocation prestation de compensation du handicap (PCH aide humaine ou ACTP) ou de l'allocation tierce personne, dès lors que l'ensemble des personnes en situation de handicap aura pu être vacciné.

Il peut être estimé que 385 500 personnes sont atteintes d'un handicap relevant de l'assistance de proches aidants familiaux et bénéficiaires de la PCH ou de l'allocation tierce personne (données IGAS : 55 000 ACTPH + 330 500 PCH aide à domicile), ce qui correspond à environ 555 000 proches aidants familiaux en estimant à 1,8 le nombre d'aidants intervenant auprès de personnes faisant état d'incapacités lourdes dont 8/10 sont des aidants familiaux⁴.

La HAS continue d'adapter ses recommandations sur la stratégie vaccinale et les personnes à vacciner en priorité compte tenu de l'évolution des approvisionnements en vaccins et de l'actualisation des connaissances. Ce document sera actualisé en fonction de l'existence de nouvelles données.

² Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Besnard X, Brunel M, Couvert N, Roy D. Les proches aidants des seniors et leur ressenti sur l'aide apportée. Résultats des enquêtes « CARE » auprès des aidants (2015-2016). Dossiers de la DREES 2019;(45).

³ Selon l'article L113-1-3 du Code de l'action sociale et des familles (création Loi n°2015-1776 du 28 décembre 2015) : « Est considéré comme proche aidant d'une personne âgée son conjoint, le partenaire avec qui elle a conclu un pacte civil de solidarité ou son concubin, un parent ou un allié, définis comme aidants familiaux, ou une personne résidant avec elle ou entretenant avec elle des liens étroits et stables, qui lui vient en aide, de manière régulière et fréquente, à titre non professionnel, pour accomplir tout ou partie des actes ou des activités de la vie quotidienne. »

⁴ Raynaud P, Weber A. Les adultes ayant des incapacités lourdes dans les actes essentiels de la vie quotidienne. Etudes et Résultats 2005;(439).

Synthèse des données disponibles

La HAS a procédé à une synthèse de l'ensemble des données disponibles à ce jour, sur l'efficacité sur la transmission du SARS-CoV-2 des différents vaccins anti-Covid-19 ayant été inclus dans la stratégie vaccinale de lutte contre la Covid-19 en France, provenant de différents types d'étude :

- études précliniques ayant recherché, après infection virale chez l'animal, la présence de virus dans les voies aériennes supérieures (au niveau rhino-pharyngé) ;
- essais cliniques de phase 3 réalisés dans le cadre du développement des vaccins ; avec notamment, les données d'efficacité vaccinale sur les infections asymptomatiques ;
- études observationnelles menées pour estimer l'efficacité de la vaccination sur les infections biologiquement confirmées (en particulier sur les formes asymptomatiques) lors des campagnes de vaccination mises en place dans le cadre de la lutte contre la Covid-19 ;
- études observationnelles réalisées pour évaluer l'impact des campagnes de vaccination de masse sur l'incidence des infections biologiquement confirmées, chez les personnes vaccinées et non vaccinées (effet de protection indirecte) à l'échelle de la population ;
- études réalisées pour évaluer l'effet de la vaccination sur les charges virales et la durée d'excrétion virale.

Parmi les études observationnelles, seules les études analytiques (de cohorte ou cas-témoins) ont été incluses. Les articles qui n'ont pas fait l'objet d'une revue par les pairs ont été considérés en spécifiant leur nature (*preprint*). Les autres publications (lettres, correspondances⁵⁶⁷,...) qui n'apportaient pas suffisamment de précisions sur les méthodes mises en oeuvre n'ont pas été retenues de même que les études descriptives de type écologique⁸ (ex : analyse de tendance temporelle)⁹.

Il est important de noter qu'aucun essai clinique n'avait été conçu, dans le programme de développement des vaccins, pour spécifiquement étudier l'impact de la vaccination sur la transmission du SARS-CoV-2 (intégrant un suivi de l'entourage des personnes participant à des essais cliniques).

5 Keehner J, Horton LE, Pfeiffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California [letter]. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2101927>

6 Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK. Early evidence of the effect of SARS-CoV-2 vaccine at one medical center [letter]. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2102153>

7 Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness among health care workers [letter]. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2101951>

⁸ Shilo S, Rossman H, Segal E. Signals of hope: gauging the impact of a rapid national vaccination campaign. *Nat Rev Immunol* 2021;21(4):198-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00531-0>

⁹ Milman O, Yelin I, Aharony N, Katz R, Herzal E, Ben-Tov A, et al. SARS-CoV-2 infection risk among unvaccinated is negatively associated with community-level vaccination rates [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254394>

A ce jour, une seule étude observationnelle a étudié l'effet conféré par la vaccination sur la protection d'individus non vaccinés (protection indirecte), en comparant l'incidence des infections au sein des membres des foyers de personnel soignant vaccinés et non-vaccinés.

1. Données pré-cliniques sur l'efficacité vaccinale sur la transmission du SARS-CoV-2

Tableau 1. Résumé des données pré-cliniques sur la protection contre l'infection au niveau des voies aériennes supérieures conférée par les différents vaccins

| | Etude | N (recevant le vaccin) | Dose de challenge | Limites de détection | Résultats du test de challenge |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|
| Vaccin Comirnaty | Vogel <i>et al.</i> , 2021 (2) | 6 macaques | 1,05 x 10 ⁶ PFU* à J55 de la 2 ^{nde} dose | Environ 1 x 10 ³ RNA copies/ml | Aucune charge virale détectée à J3 du challenge (prélèvements nasaux) Aucune charge virale détectée à J6 du challenge (prélèvements oro-pharyngés) |
| Vaccin Covid-19 Moderna | Corbett <i>et al.</i> , 2020 (3) | 8 macaques | 7,6 x 10 ⁵ PFU à J28 de la 2 ^{nde} dose | Environ 1,4 log10 sgRNA copies/ml | Charge virale détectée à J2, J4 et J7 significativement plus faible dans les prélèvements nasaux dans le groupe vacciné |
| Vaccin Vaxzevria | van Doremalen <i>et al.</i> , 2020 (4) | 6 macaques | 2,6 x 10 ⁶ TCID50** après 1 ou 2 doses | NA | Aucune différence de charge viral au niveau nasal entre les groupes vaccinés et le groupe contrôle à J28 de la 2 ^{nde} dose |
| Vaccin Covid-19 Janssen | Mercado <i>et al.</i> , 2020 (5) | 32 macaques (4 macaques par vaccin test) | 1 x 10 ⁵ TCID50** à 6 semaines de la vaccination | 1,69 log10 sgRNA copies/ml | Charge virale significativement plus faible dans les prélèvements nasaux pour le groupe vacciné avec le vaccin « S.PP »*** |

*PFU : Plaque-Forming Units

** TCID50 : 50% Tissue Culture Infectious Dose

*** forme de spike stabilisée par l'insertion de 2 prolines

Le développement des quatre vaccins actuellement sur le marché a fait l'objet d'études pré-cliniques. Pour évaluer l'efficacité des vaccins anti-Covid-19 sur la transmission du virus, les études pré-cliniques ont testé la présence de virus dans les voies aériennes supérieures (au niveau rhino-pharyngé) et dans les voies aériennes inférieures (au niveau pulmonaire) après des tests d'infection virale par inoculation de virus par voie nasale ou trachéale chez l'animal.

Les principaux résultats portant sur la présence de virus au niveau rhino-pharyngé après des tests d'infection virale réalisés pour les quatre vaccins sont présentés ci-dessous :

Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech

Un essai pré-clinique publié par Vogel *et al.* (2) a étudié l'effet du vaccin Pfizer/BioNTech sur la présence du SARS-CoV-2 au niveau rhino-pharyngé et au niveau pulmonaire. Un groupe de six primates non humains (macaques rhésus mâles âgés de 2 à 4 ans) ont été immunisés par voie IM avec une dose de vaccin de Pfizer/BioNTech (100 µg d'ARN) à J0 et J21 et apparié avec un groupe de 3 macaques contrôles qui ont reçu du sérum physiologique. Puis l'ensemble des macaques ont été infectés 55 jours après la 2nde dose avec $1,05 \times 10^6$ PFU (*plaque-forming units*) de SARS-CoV-2 par voie nasale et par voie trachéale. Après l'infection chez les 6 macaques vaccinés et contrairement aux 3 animaux contrôles, aucun ARN viral n'a été détecté par RT-PCR au 3^{ème} jour ni sur les prélèvements par écouvillons nasaux ni sur ceux par lavage broncho-alvéolaire, et aucun ARN viral n'a été détecté au 6^{ème} jour sur les prélèvements oro-pharyngés, ce qui est en faveur d'un impact possible sur la protection contre l'infection au niveau des voies aériennes supérieures (Annexe 1).

Ainsi, les données pré-cliniques suggèrent une efficacité vaccinale sur la multiplication virale au niveau nasal à J3 et J6 après une infection virale réalisée à partir de 55 jours après la 2nde dose.

Vaccin Covid-19 Moderna

Dans l'essai préclinique publié par Corbett *et al.* (3), des groupes de 8 primates non humains (macaques rhésus) ont été vaccinés chacun par voie IM, avec 10 µg ou 100 µg d'ARN ou avec placebo, selon un schéma à 2 doses, séparées de 4 semaines. Un test d'infection virale a été ensuite effectué 4 semaines après la seconde dose vaccinale, par voies intratrachéale et intranasale combinées, avec une dose totale de virus de $7,6 \times 10^5$ PFU (équivalente à environ 10^6 doses infectieuses DICT50). En termes de protection contre l'infection, au deuxième jour d'inoculation du virus, aucun des huit animaux du groupe de dose de 100 µg n'avait d'ARN sous-génomique viral détectable dans des échantillons d'écouvillon nasal, par rapport à cinq des huit animaux du groupe de dose de 10 µg et à six des huit animaux du groupe témoin. Au 4^{ème} jour, l'un des huit animaux du groupe ayant reçu la dose de 100 µg et deux des huit animaux du groupe de dose de 10 µg présentaient de faibles niveaux d'ARN subgénomique viral dans le nez, contre quatre des huit animaux du groupe témoin. Les valeurs maximales d'ARN subgénomique viral détectées au cours des jours 2 à 7 étaient significativement plus faibles dans le groupe vacciné à la dose de 100 µg et à la dose de 10 µg, par rapport au groupe contrôle, que ce soit dans les deux échantillons de liquide broncho-alvéolaire ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons de doses) et dans les échantillons sur écouvillon nasal ($P = 0,009$ et

P = 0,03, respectivement)., (Annexe 1). En ce qui concerne les sécrétions nasales, les animaux vaccinés avec 100 µg du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avaient également des taux d'ARN subgénomique viral inférieurs à ceux des animaux du groupe témoin (P = 0,03) ou à ceux du groupe de dose de 10 µg (P = 0,003). A noter cependant que dans cette étude, un des deux dosages testé correspond à celui du dosage actuel du Vaccin Moderna Covid-19 mRNA (*nucleoside modified*) utilisé chez l'homme, alors que le poids moyen des singes dans l'étude est de 9,7kg ; la dose utilisée /kg est donc bien supérieure à celle utilisée chez l'homme.

Ainsi, les résultats suggèrent, à forte dose, une efficacité vaccinale sur la réduction de la multiplication virale au niveau nasal à J2, J4 et J7 après une infection virale réalisée 4 semaines après la 2nde dose.

Vaccin Vaxzevria de AstraZeneca

Dans l'étude de van Doremalen *et al.* (4), 6 primates non humains (macaques rhésus) ont été immunisés par voie IM avec 1 dose d'AZD1222, 28 jours avant leur infection virale par SARS-CoV-2, et 6 autres macaques ont été immunisés avec 2 doses 28 et 56 jours avant leur infection virale (chacune avec $2,5 \times 10^{10}$ particules virales). Ils ont été comparés à 6 macaques ayant reçu par voie IM le vecteur vaccinal (adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1- GFP) dépourvu du gène de la protéine Spike et marqué par fluorescence), à la même concentration, selon une ou deux doses (groupe contrôle). De l'ARN viral a été retrouvé par RT-PCR à 3 et à 5 jours chez l'ensemble des macaques. Cependant, les valeurs maximales d'ARN subgénomique viral détectées étaient significativement plus faibles dans les échantillons de liquide broncho-alvéolaire dans les groupes ayant reçu une ou deux doses de vaccins comparés au groupe contrôle. Dans les prélèvements nasaux, aucune différence de charge virale (ARN subgénomique viral) n'a été mise en évidence entre les macaques vaccinés et les 6 macaques du groupe contrôle suite à l'inoculation.

Ainsi, les résultats suggèrent l'absence d'efficacité vaccinale sur la réduction de la charge virale au niveau nasal de J1 à J7 après une infection virale réalisée à partir de 28 jours après la 2nde dose.

Vaccin COVID-19 Janssen

Un essai préclinique (5) a été conduit afin de déterminer l'immunogénicité et l'efficacité protectrice de plusieurs candidats vaccins à vecteur viral Ad26 chez un groupe de primates non humains (PNH) adultes. Une dose unique intramusculaire de 1×10^{11} particules virales (pv) d'Ad26 sans adjuvant a été administrée à J0 chez 52 PNH : vaccin Ad26-tPA.S (n=4), tPA.S.PP (n=4), S (n=4), S.dCT (n=4), tPA.WT.S (n=4), S.dTM.PP (n=6) ou S.PP (n=6), et un groupe contrôle (n=20). A 6 semaines, tous les singes ont reçu une dose infectieuse de $1,0 \times 10^5$ TCID50 de SARS-CoV-2 administrés par voie intranasale et intratrachéale. Après inoculation, une dose unique de vaccin confère, chez les PNH, une protection quasi complète des voies respiratoires supérieures. En particulier, dans le groupe des primates (n=6) vaccinés par le candidat « S.PP »(forme du vaccin retenue et commercialisée), il n'a pas été détecté de répllication virale (ARN viral subgénomique) au niveau du lavage broncho-alvéolaire, et un singe sur six présentait une faible quantité de virus dans le prélèvement nasal

comparativement au groupe contrôle (n=20), dans lequel une importante quantité d'ARN viral a été retrouvée au niveau rhinopharyngé (Annexe 1).

Ainsi, les résultats suggèrent une efficacité vaccinale sur la multiplication virale au niveau nasal après inoculation virale réalisée 6 semaines après une dose unique.

Conclusions sur les données pré-cliniques disponibles sur l'efficacité vaccinale sur le portage nasopharyngé du SARS-CoV-2

Des études pré-cliniques avec test d'infection virale ont été réalisées pour les quatre vaccins actuellement mis sur le marché. Ces données préliminaires sont en faveur d'une efficacité vaccinale sur la réduction de la multiplication virale au niveau nasopharyngé chez les primates non humains pour ces différents vaccins, à l'exception du vaccin Astra Zeneca et avec des résultats plus prometteurs pour les vaccins à ARNm.

2. Données d'efficacité dans les essais cliniques sur les formes asymptomatiques du SARS-CoV-2

Le développement des quatre vaccins actuellement sur le marché a fait l'objet d'études cliniques dans lesquelles l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 a d'abord été évaluée sur les formes cliniques d'infections symptomatiques et sur les formes sévères de Covid-19. Dans certaines études, des données d'efficacité sur les formes asymptomatiques ont été obtenues sur une partie des patients suivis dans ces essais. Les principaux résultats d'efficacité sur les formes asymptomatiques pour les quatre vaccins sont présentés ci-dessous :

Tableau 2. Résumé des données issues des essais cliniques sur l'efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques

| | Etude | Méthode de détection des cas asymptomatiques | n asymptomatiques / N | Méthodologie | Efficacité vaccinale EV IC95 % | Limites |
|--------------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|---|
| Vaccin Comirnaty | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Vaccin Covid-19 Moderna | NA | RT-PCR | Groupe vaccin : 15 / 14 550 (0,1 %) Groupe placebo : 39 / 14 598 (0,3 %) | Dépistage systématique par RT-PCR à 28 jours de la 1 ^{ère} dose juste avant la 2 ^{nde} dose | Non calculé par le laboratoire (estimation à partir des données à 61,4 % [IC95 % : 30,0 ; 78,7] à J28 post dose 1) | Analyse exploratoire non prévue au protocole : ne permet pas de conclure sur une efficacité |
| Vaccin Vaxzevria | Voysey <i>et al.</i> , 2021 (6) | RT-PCR | Schéma SD/SD : Vaccinés : 41 / 2 692 (1,5 %) Contrôle : 42 / 2 751 (1,5 %) | Auto-prélèvements hebdomadaires à partir de la semaine 1 de la 1 ^{ère} dose | Schéma SD/SD : 2,0 % [IC95 % : -50,7 ; 36,2] Schéma SD/SD avec un intervalle entre les 2 doses de 12 semaines et plus : 22,8 % [IC95 % : -63,3 ; 63,5] | L'analyse ne permet pas de conclure sur une efficacité Non statistiquement significatif |
| Vaccin Vaxzevria | Emary <i>et al.</i> , 2021 (7) | RT-PCR | Schéma SD/SD B.1.1.7 : Vaccinés : 5 / 2 857 Contrôle : 4 / 2 904 Autres variants (non précisés autres que le B.1.1.7) : | Auto-prélèvements hebdomadaires à partir de la semaine 1 de la 1 ^{ère} dose | Schéma SD/SD : Variant B.1.1.7 : -25,0 % [IC95 % : -365,2 ; 66,4 %] Autres variants (non précisés autres que le B.1.1.7) : | L'analyse ne permet pas de conclure sur une efficacité L'analyse combinée des schémas SD/SD et LD/SD présente une estimation comparable pour les |

| | Etude | Méthode de détection des cas asymptomatiques | n asymptomatiques / N | Méthodologie | Efficacité vaccinale EV IC95 % | Limites |
|---------------------------------|-------|--|---|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | | | Vaccinés : 5 / 2 857 Contrôle : 18 / 2 904 | | 72,2 % [IC95 % : 25,2 ; 89,7 %] | autres variants et ne permet pas de conclure pour le variant B.1.1.7 |
| Vaccin Co-vid-19 Janssen | NA | Sérologie | 48 / 2 650 testés parmi 39 321 participants au total dans l'étude (dont 10 dans le groupe vacciné et 38 dans le groupe placebo) | Séroconversion entre J29 et J71 | 74,0 % [IC95 % : 46,8 ; 88,4] | Analyse précoce sur un sous-groupe correspondant à 6,7 % des participants de l'essai |

Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech

Aucune analyse de l'efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques n'a été réalisée avec ce vaccin lors de son développement clinique.

Vaccin Covid-19 Moderna

Dans les études cliniques de phase III menées par le laboratoire, une analyse exploratoire, non prévue au protocole, a été réalisée à partir des données recueillies lors d'un test de dépistage systématique effectué à l'occasion de la visite pré-dose (soit 28 jours après la 1^{ère} dose et avant la 2^{nde} injection). Cette analyse a permis d'identifier un nombre de participants asymptomatiques et testés positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR plus faible dans le groupe vacciné (15 sur 14 550, soit 0,1 %) que dans le groupe placebo (39 sur 14 598, soit 0,3 %).

Bien que le nombre de cas de patients asymptomatiques semble moins important chez les patients vaccinés au moment de l'administration de la 2^{nde} dose par rapport aux non vaccinés, **cette analyse exploratoire ne permet pas de conclure sur l'efficacité du vaccin sur les formes asymptomatiques après un schéma complet**, aucun dépistage n'ayant été effectué au cours de l'essai après la 2^{nde} dose.

Vaccin Vaxzevria de AstraZeneca

Les données de Voysey *et al.* (6), issues de l'étude de phase 3 COV002 menée au Royaume-Uni, ont montré une variation de l'efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques selon différents schémas vaccinaux et intervalles entre les doses. Dans cette étude, des auto-prélèvements hebdomadaires étaient réalisés. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant à l'incidence des infections asymptomatiques confirmées par RT-PCR (sans symptômes ou présence de symptômes inconnue), que ce soit pour le schéma comprenant 2 doses standards (conformément à l'AMM) (EV = 2,0 % [IC95 % : -50,7 ; 36,2]) ou avec l'ensemble des schémas évalués (EV = 22,2 % [IC95 % : -9,9 ; 45,0]) à la date de point du 7 décembre 2020. Les résultats sur les formes asymptomatiques varient en fonction de l'intervalle entre les 2 doses. Dans une analyse complémentaire, aucune différence statistiquement significative sur l'incidence des formes asymptomatiques n'a été observée entre les groupes non vaccinés et vaccinés (schéma vaccinal comprenant 2 doses standards) lorsque l'intervalle est compris entre 9 et 11 semaines (EV = 39,9 % [IC95 % : -62,3 ; 77,8]), ou lorsque que l'intervalle est supérieur ou égal à 12 semaines (EV = 22,8 % [IC95 % : -63,3 ; 63,5]). Seules les données rapportées avec le schéma recommandé en France (deux doses standards) sont présentées dans le tableau ci-dessus.

Dans une étude complémentaire de l'étude de phase III COV002 de Emary *et al.* (7), à la date de point du 14 janvier 2021, le laboratoire a évalué l'efficacité du vaccin AstraZeneca sur l'incidence des infections asymptomatiques ou pour lesquelles la présence de symptômes n'était pas connue. La souche B.1.1.7. était identifiée dans 32 % des épisodes infectieux. Selon le schéma vaccinal comprenant deux doses standards (DS/DS), aucune efficacité n'a été observée contre le variant B.1.1.7 (EV = -25,0 % [IC95 % : -365,2 % ; 66,4]) et une efficacité vaccinale de 72,2 % [IC95 % : 25,2 ; 89,7] était rapportée vis-à-vis des autres souches. L'efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques avec l'ensemble des schémas évalués était de

69,7 % [IC95 % : 33,0 ; 86,3 %] contre les souches autres que le variant B.1.1.7 et aucune différence statistiquement significative d'incidence des infections asymptomatiques dues au variant B.1.1.7 n'a été observée (EV = 28,9 % [IC95 % : -77,1 ; 71,4 %]). Par ailleurs, l'étude ne permet pas conclure sur une efficacité contre les infections asymptomatiques par les souches non séquencées (EV = 5,6 % [IC95 % : -42,3 ; 37,3]) ou les infections dont le résultat de séquençage était non disponible (EV = -27,0 % [IC95 % : -108,1 ; 22,5]).

Les auteurs justifient les différences de résultats observés dans cette analyse complémentaire par rapport aux résultats précédemment publiés (6), par la possibilité de faux positifs sur les auto-prélèvements réalisés de manière hebdomadaire par les participants, en supposant un taux de 0,1 % de faux positifs sur plus de 200 000 prélèvements réalisés, soit environ 200 faux positifs. Par ailleurs, l'efficacité élevée observée dans l'étude d'Emary *et al.* (7) pourrait aussi être liée à une charge virale plus faible qui n'aurait pas été détectée lors de l'analyse par RT-PCR. Par ailleurs, de nombreux auto-prélèvements étaient manquants ou non interprétables, ce qui peut affecter sensiblement les résultats.

Enfin, dans cette analyse complémentaire, le nombre de formes asymptomatiques rapportées est limité, les cas rapportés selon le type de souches présentent des incohérences (cf tableau S2), et les intervalles de confiance des estimateurs sont larges, ce qui limite l'interprétation de l'efficacité vaccinale observée vis-à-vis des souches autres (non précisées) que le variant B.1.1.7, qui pourrait varier entre 25 % et 99 %. Cette analyse ne permet pas de conclure à une efficacité sur l'infection asymptomatique lié au variant B.1.1.7.

Ainsi, **les résultats issus de ces deux études ne permettent pas de conclure à l'efficacité du vaccin AstraZeneca sur la réduction des formes asymptomatiques.**

Vaccin COVID-19 Janssen

Lors des études de phase III du développement clinique du vaccin Janssen, des analyses exploratoires ont porté uniquement sur les participants qui n'avaient pas eu de symptômes de Covid-19 depuis le début du suivi. Au moment de l'analyse, les résultats du test sérologique à J71 étaient disponibles pour 2 650 de ces participants, soit 6,7 % de la population d'analyse. Au total, 48 participants ont développé une infection par le SARS-CoV-2 asymptomatique ou non-détectée entre le J29 et J71 après la vaccination, dont 10 dans le groupe vacciné et 38 dans le groupe placebo, soit une efficacité du vaccin de 74,0 % [IC95 % : 46,8 ; 88,4]. Les résultats étaient similaires lorsque seul le résultat du test sérologique prévu au protocole à J71 était utilisé pour identifier les cas (EV = 74,2 % [IC95 % : 47,1 ; 88,6]).

Bien que ces résultats suggèrent une potentielle efficacité contre les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 à partir de 29 jours après la vaccination, ils doivent être interprétés avec précaution, car la durée du suivi est encore limitée et les résultats du test sérologique réalisé à J71 étaient disponibles pour seulement 6,7 % des participants au moment de l'analyse.

Conclusions sur les données d'efficacité dans les essais cliniques sur les formes asymptomatiques du SARS-CoV-2

Bien que les essais cliniques de l'ensemble des vaccins aient été menés dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de ceux-ci sur les formes cliniques symptomatiques et sur les formes sévères de Covid-19, des analyses complémentaires ont pu être réalisées pour certains d'entre eux afin d'évaluer leur efficacité sur les formes asymptomatiques. Ces données préliminaires constituent, pour 3 des 4 vaccins actuellement sur le marché, des arguments en faveur d'une efficacité potentielle sur la prévention de l'infection asymptomatique outre leur efficacité démontrée sur les formes symptomatiques. Les données de ces essais sont plus limitées pour les vaccins à ARN messager : aucune analyse sur les formes asymptomatiques n'a été réalisée pour le vaccin Pfizer/BioNTech et aucune analyse de ce type n'a été réalisée après un schéma complet du vaccin Moderna (seule une réduction d'un facteur 3 des infections asymptomatiques a été rapportée après une dose).

La portée des résultats observés dans les essais menés avec les vaccins à vecteurs viraux reste également très limitée compte tenu du caractère exploratoire des analyses présentées, de la variabilité des prélèvements (prélèvement nasal ou auto-prélèvement nasal) ou des mesures (RT-PCR, sérologie) permettant de documenter l'infection, du nombre parfois restreint des patients testés parmi les participants ne présentant pas de symptômes, du nombre limité de cas asymptomatiques identifiés (<50) et du faible recul.

Toutefois, malgré ces limites, des résultats prometteurs sont observés, en particulier pour le vaccin Janssen (efficacité au minimum de 45 %). Les résultats pour le vaccin AstraZeneca sont difficiles à interpréter compte tenu des différents schémas et intervalles testés, mais apparaissent contrastés. Ils n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité sur les infections asymptomatiques dans la plupart des analyses, à l'exception de celles portant sur l'efficacité vis-à-vis des souches autres que le variant dit britannique (efficacité au minimum de 30 %), ce qui ne permet pas de conclure quant à l'effet de ce vaccin.

3. Données d'efficacité « en vie réelle » recueillies lors des campagnes de vaccination en Israël, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis

Tableau 3. Résumé des résultats sur l'efficacité vaccinale sur la transmission des études observationnelles

| Etude | Vaccins (distribution) | Population | N testés | Critères | Résultats | Efficacité vaccinale* | Limites |
|---|--|--|---|---|---|---|--|
| Dagan et al., 2021 (8) Israël | Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioN-Tech [100 %] | Population > 16 ans ou plus, et non infectée au préalable (pas de test PCR + dans les 12 mois) | 596 618 dans chaque groupe (cohorte vaccinée, et cohorte non vaccinée appariée) | « Proxy d'infections asymptomatiques » (PCR positifs et symptômes non documentés) | A 42 jours : en données cumulées : 2 071 infections asymptomatiques dans le groupe vacciné <i>versus</i> 2 493 cas dans le groupe non vacciné | D1 >14 -20 jours 29 % [IC95 % : 17 ; 39] D1 >21- 27 j 52 % [IC95 % : 41 ; 60] D2 ≥ 7 j 90 % [IC95 % : 83 ; 94] | -Dépistage non systématique -Symptômes rapportés de manière déclarative par les patients au moment du dépistage |
| Tande et al., 2021 (9) Etats-Unis | Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioN-Tech [94 %] vaccin Covid-19 Moderna [5,9 %] | Population > 18 ans dépistée avant une procédure chirurgicale | 3 006 testés dans la cohorte vaccinée (au moins 1 dose) 45 327 testés dans la cohorte non vaccinée | Infections documentées par RT-PCR chez des patients asymptomatiques | 42 cas sur 3 006 testés (1,4 %) parmi les patients vaccinés <i>versus</i> 1 436 cas sur 45 327 (3,2 %) chez les non vaccinés | D1 > 10 j RR=0,21 [IC95 % : 0,12-0,37 ; p<0,0001], soit une efficacité vaccinale de 79 % [IC95 % : 63 ; 88] D2 > 0 j RR=0,20 [IC95 % : 0,09-0,44 ; p<0,0001], soit une efficacité vaccinale de 80 % [IC95 % : 56 ; 91] | -Pas d'ajustement sur les comorbidités |
| Shah et al., 2021 (10) Ecosse | Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioN-Tech Vaccin Vaxzevria de Astra-Zeneca | Personnels de santé de 18-65 ans et leur entourage au sein de leur foyer | 194 362 issus de l'entourage et 144 525 professionnels de santé | Incidence des infections documentées par RT-PCR (symptomatiques et asymptomatiques) de l'entourage des professionnels de santé vaccinés | 1 086 / 148 366 personnes années parmi l'entourage des personnels vaccinés (soit 5,93 pour 100 PA) 2 037 / 194 362 personnes années | D1 > 14 j RR=0,70 [IC95 % : 0,63 ; 0,78], soit une efficacité vaccinale de 30 % D2 ≥ 14 j RR=0,46 [IC95 % : 0,30 ; 0,70], soit une efficacité vaccinale de 55 % | -Selon l'hypothèse que l'entourage des soignants vaccinés et non vaccinés ait le même risque de s'infecter en dehors du foyer et que le fait de savoir le soignant vacciné n'ait pas modifié la probabilité d'être identifié comme infecté |

| Etude | Vaccins (distribution) | Population | N testés | Critères | Résultats | Efficacité vaccinale* | Limites |
|---|---|---------------------|--------------------|---|---|--|---------|
| | | | | | parmi l'entourage des personnels non vaccinés (soit 9,40 pour 100 PA) | | |
| Weekes <i>et al.</i>, 2021 (11) Angleterre | Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech [100 %] | Personnels de santé | 8 819 tests RT-PCR | Infections documentées par RT-PCR chez des patients asymptomatiques | 26 / 3 252 professionnels non vaccinés (0,80 %) 13 / 3 535 (0,37 %) pour les professionnels vaccinés depuis moins de 12 jours (p=0,023) 4 / 1 989 (0,20 %) pour les professionnels vaccinés depuis plus de 12 jours (p=0,004) | D1 > 12 j : diminution par 4,3 du risque d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 chez les personnels de santé par rapport aux personnels non vaccinés | |

* D1 > x signifie que le prélèvement était réalisé au moins x jours après l'injection de la 1^{ère} dose vaccinale

Des études observationnelles réalisées au Royaume-Uni, en Israël et aux Etats-Unis ont permis d'apporter des résultats encourageants concernant l'efficacité sur les formes asymptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et sur la réduction de la charge virale.

Etude de Dagan et al. (Israël)

L'étude de Dagan *et al.* (8), réalisée en Israël, est une étude observationnelle de cohorte exposés-non exposés qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin à ARNm Pfizer/BioNTech sur les infections biologiquement confirmées, les infections symptomatiques, les hospitalisations pour Covid-19, et sur les formes sévères de Covid-19, à partir des données d'une grande organisation de soins de santé d'Israël (Clalit Health Service), lors de la campagne de vaccination de masse contre la Covid-19 entre le 20 décembre 2020 au 1^{er} février 2021. L'analyse porte uniquement chez des individus de 16 ans ou plus, n'ayant pas présenté un test RT-PCR du SRAS-CoV-2 positif et affiliés à cet organisme de soins de santé au cours des 12 mois précédents. Elle excluait notamment les professionnels de santé et les résidents de maison de retraite. Dans cette cohorte, près de 600 000 personnes nouvellement vaccinées ont été appariées à des témoins non vaccinés selon un ratio 1:1, en fonction de plusieurs caractéristiques démographiques et cliniques, dont notamment l'âge, le sexe, le secteur et quartier de résidence, ainsi que le nombre total de comorbidités.

Dans une analyse complémentaire, **les infections au SARS-CoV-2 documentées biologiquement mais sans symptômes déclarés ont été analysées en tant que critère indirect (proxy) imparfait pour évaluer les infections asymptomatiques. A partir d'une analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, l'efficacité vaccinale estimée sur les infections asymptomatiques est de 29 % [IC95 % : 17 ; 39] du 14 au 20^{ème} jour après la 1^{ère} dose, 52 % [IC95 % : 41 ; 60] du 21^{ème} au 27^{ème} après la 1^{ère} dose et de 90 % [IC95 % : 83 ; 94] à partir du 7^{ème} jour après la 2^{nde} dose (Annexe 2).**

Il est à noter que le variant majoritairement circulant en Israël durant la période d'étude était le variant britannique B.1.1.7 (jusqu'à 80 % dans les jours précédant l'extraction des données).

L'intérêt de cette étude réside dans le suivi d'une grande cohorte d'individus vaccinés et appariés selon les différents facteurs de risque avec une cohorte non vaccinée. Cependant, en l'absence d'un dépistage systématique des infections, il est probable qu'une partie des infections asymptomatiques n'aient pas été détectées dans le cadre du dépistage mis en œuvre au sein de la population israélienne. Les auteurs ne présentent pas la proportion des infections asymptomatiques parmi l'ensemble des infections. Par ailleurs, les symptômes étaient rapportés de manière déclarative par les personnes testées au moment du dépistage et n'étaient pas confirmés médicalement ; les symptômes légers à modérés pouvaient donc ne pas être rapportés au moment du dépistage ou apparaître secondairement. De plus, il ne peut être écarté un éventuel biais lié à une déclaration différentielle des symptômes entre vaccinés et non vaccinés.

Ainsi, l'efficacité vaccinale sur les infections asymptomatiques au SARS-CoV-2 estimée au sein de cette cohorte de grande ampleur apparaît au minimum de 80 % après 2 doses du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech. Cette efficacité doit être cependant être interprétée avec précaution au vu des limites citées ci-dessus et dans la mesure où sa valeur est proche de l'efficacité constatée contre les formes symptomatiques de la Covid-19.

Etude de Tande et al. (États-Unis)

L'étude de Tande *et al.* (9), est une étude de cohorte rétrospective réalisée aux Etats-Unis qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination par les vaccins à ARNm sur les infections

asymptomatiques au SARS-CoV-2. L'étude a été menée parmi un ensemble de grands centres de santé nord-américains et a analysé les 48 333 tests de dépistage moléculaire réalisés entre le 17 décembre 2020 et le 8 février 2021 auprès de patients asymptomatiques, dans le cadre d'un dépistage pré-opératoire systématique. Le critère de jugement principal était le fait de présenter un test positif au SARS-CoV-2 48-72 heures avant l'acte chirurgical. Une incidence cumulée plus faible d'infections asymptomatiques a été constatée parmi les patients asymptomatiques ayant au moins reçu une dose de vaccin à ARNm comparés aux patients opérés non vaccinés.

Plus de 10 jours après la 1^{ère} dose vaccinale, après ajustement sur l'âge, le sexe, la résidence et l'ethnicité, le risque d'avoir un test de dépistage positif au SARS-CoV-2 était réduit de 79 % [RR ajusté = 0,21 (IC95 % : 0,12-0,37 ; p<0,0001)]. Après la deuxième dose, une réduction de 80 % [RR ajusté = 0,20 (IC95 % : 0,09-0,44 ; p<0,0001)] du risque d'avoir un test positif dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné est rapportée. A noter que 94 % des injections vaccinales ont été réalisées avec le vaccin Pfizer/BioNTech et 5,9 % avec le vaccin Moderna. Cette étude présente toutefois des limites puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement des analyses sur les comorbidités. En effet, l'étude a été menée pendant une phase précoce de la campagne vaccinale aux Etats-Unis, pendant laquelle seules les personnes à risque ou les soignants pouvaient accéder à la vaccination. En conséquence, il n'est pas exclu que les personnes vaccinées puissent avoir respecté de façon plus scrupuleuse les mesures de barrières ou un auto-confinement du fait de leur facteurs de risque/comorbidités, ce qui pourrait avoir conduit à surestimer l'efficacité vaccinale dans cette étude.

Etude de Shah et al. (Écosse)

Une étude écossaise menée par Shah *et al.* (10), a évalué la protection indirecte conférée par la vaccination en comparant l'incidence des infections documentées à Sars-Cov-2 et des hospitalisations rapportées dans l'entourage (défini comme tous les membres d'un même foyer quel que soit leur âge) des personnels de santé vaccinés à celle rapportée dans l'entourage des personnels de santé non vaccinés. A partir de regroupement de différentes bases de données médico-administratives, a été constituée et suivie une cohorte comprenant 194 362 membres de l'entourage familial et 144 525 personnels de santé, âgés de 18 à 65 ans, non infectés antérieurement, dont 113 255 (78,3 %) avaient au moins reçu une dose du vaccin de Pfizer/BioNTech ou Vaxzevria d'AstraZeneca, et 36 227 (25,1 %) avaient reçu une seconde dose. La vaccination des personnels de santé était associée à une diminution du risque d'infection documentée parmi l'entourage de ceux-ci comparativement à l'entourage des personnels de santé non vaccinés, avec des taux d'incidence à partir de 14 jours après la 1^{ère} dose de 5,93 pour 100 personnes-année *versus* 9,40 respectivement (soit un HR ajusté sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la région et la proximité de l'hôpital (local vs. non-local), et le nombre de tests de dépistage répétés de 0,70 [IC95 % : 0,63 ; 0,78]). Une réduction non significative mais de même ordre a été observée sur le risque d'hospitalisation associée à la Covid-19 parmi l'entourage (taux de 0,51 pour 100 personnes-année *versus* 0,31; soit un HR ajusté = 0,77 [IC 95 % : 0,53-1,10]). La diminution du risque d'infection et d'hospitalisation a été plus importante 14 jours après la 2^{nde} dose par rapport aux non vaccinés : HR ajusté = 0,46 [IC95 % : 0,30 ; 0,70] et HR ajusté = 0,68 [IC95 % : 0,17-2,83] respectivement.

Dans cette étude, la protection directe conférée par la vaccination des personnels de santé a également été rapportée. Ainsi, l'incidence des infections documentées a été réduite de 55 % parmi les professionnels de santé vaccinés à partir de 14 jours après leur 1^{ère} dose comparés aux non vaccinés (HR ajusté = 0,45 [IC 95 % : 0,42 – 0,49]) et de 92 % (HR ajusté = 0,08 [IC 95 % : 0,04-0,17]) 14 jours après la 2^{nde} dose. L'incidence des hospitalisations a été diminuée de 84 % (HR ajusté = 0,16 [IC95 % : 0,09-0,27]).

La réduction de l'incidence des infections documentées parmi l'entourage du même foyer des professionnels vaccinés versus l'entourage de personnels non vaccinés est donc estimée à 30 % [IC95 % : 22 ; 37] dans cette étude à partir de 14 jours après une première dose et de 54 % [IC95 % : 30 ; 70] après une seconde dose (effet indirect de la vaccination). Elle semble inférieure à la réduction de l'incidence constatée chez les soignants : 55 % après une première dose et 92 % après une seconde (effet de protection directe de la vaccination). Ces résultats indiquent donc un effet potentiel du vaccin sur la réduction de la transmission du SARS-CoV-2. Toutefois, cette interprétation repose sur l'hypothèse selon laquelle l'entourage des soignants vaccinés et non vaccinés ont le même risque de s'infecter en dehors du foyer, ainsi que sur le fait que l'entourage d'un soignant vacciné n'ait pas modifié la probabilité d'être dépisté (et donc identifié comme infecté). Aucun détail sur les procédures de surveillance en vigueur pour les membres du foyers n'a été fourni. Il est à noter que la majorité des vaccinations a été réalisée avec le vaccin du laboratoire Pfizer/BioNTech.

Etude de Weekes et al. (Angleterre)

L'étude de Weekes *et al.* (11), a évalué l'efficacité précoce du vaccin de Pfizer/BioNTech contre les infections asymptomatiques après la 1^{ère} dose parmi les professionnels de santé. Un dépistage hebdomadaire était proposé à l'ensemble du personnel des établissements hospitaliers de l'université de Cambridge affiliés aux fonds du NHS parmi des personnels vaccinés et des non vaccinés a été réalisé. L'analyse a été réalisée pendant deux semaines (18 au 31 janvier 2021) et porte sur le personnel de santé se déclarant en bonne santé (asymptomatique). Durant cette période, la prévalence de COVID-19 parmi le le personnel de santé est restée à peu près constante et le nombre de personnels dépisté entre vaccinées et non vaccinées est comparable. Au total, 4 408 (semaine 1) et 4 411 (semaine 2) tests PCR ont été effectués. Parmi les 3 252 professionnels non vaccinés, 26 ont présenté un test PCR positif ($Ct < 36$) (0,80 %), *versus* 13 / 3 535 (0,37 %) pour les professionnels vaccinés depuis moins de 12 jours et 4 / 1 989 (0,20 %) pour les professionnels vaccinés depuis plus de 12 jours ($p = 0,023$ et $p = 0,004$, test de Fisher).

Ces résultats suggèrent une diminution par 4,3 du risque d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 chez les personnels de santé 12 jours après la 1^{ère} dose par rapport aux personnels non vaccinés. Une efficacité vaccinale plus importante est constatée lorsque la période d'analyse est étendue à 6 semaines (28 décembre au 7 février 2021) avec 0,80 % de tests positifs rapportés chez les professionnels non vaccinés (113/14 083) vs 0,10 % (5/4 872) pour les professionnels vaccinés depuis plus de 12 jours, soit une réduction d'un facteur 7,8 des infections asymptomatiques ($p=1 \times 10^{-9}$). A noter que durant cette étude, le variant 202012/01 (B.1.1.7) circulait de façon prédominante en Angleterre et que parmi le personnel une faible proportion d'infection antérieure était retrouvée (7,2 % de sérologie positive).

Plusieurs autres études observationnelles ont évalué l'efficacité vaccinale sur **l'ensemble des infections par le SARS-CoV-2 (formes symptomatiques et asymptomatiques) sans distinction.**

Etude des Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (12), aux Etats-Unis, ont évalué l'efficacité des vaccins à ARNm sur la prévention de l'infection à la Covid-19 chez les personnels de santé et les travailleurs de première ligne vaccinés entre décembre 2020 et mars 2021 et non infectés antérieurement. Cette étude ne distingue pas spécifiquement les infections asymptomatiques, cependant le suivi des participants sur 12 semaines avec un dépistage hebdomadaire du SARS-CoV-2 (RT-PCR) à partir d'auto-prélèvements permet de détecter de manière exhaustive les infections symptomatiques ainsi

qu'asymptomatiques. Parmi les participants non vaccinés, l'incidence d'une infection documentée au SARS-CoV-2 était de 1,38 pour 1 000 personnes-jour, alors que pour les personnes complètement immunisées (> 14 jours après la 2^{nde} dose), l'incidence était de 0,04 pour 1 000 personnes-jour et pour les personnes partiellement immunisées (à 14 jours de la 1^{ère} dose et avant la 2^{nde} dose), l'incidence était de 0,19 pour 1 000 personnes-jour. **L'étude rapporte ainsi une efficacité vaccinale sur les infections documentées (asymptomatiques ou symptomatiques) de 80 % [IC95 % : 59 ; 90] 14 jours après la 1^{ère} dose et de 90 % [IC95 % : 68 ; 97] à partir de 14 jours après la 2^{nde} dose.** Néanmoins, la majorité (87,3 %) des infections documentées par PCR étaient associées à des symptômes compatibles avec la Covid-19 et **seules 10,7 % n'étaient associées à aucun symptôme.** Cette efficacité vaccinale devrait donc être plutôt interprétée comme celle contre l'infection symptomatique.

Etude de Moustsen-Helms et al. (Danemark)

Une étude rétrospective danoise (13), réalisée par chaînage de bases médico-administratives nationales et portant sur l'ensemble des personnels de santé (non infectés préalablement) et des résidents en EHPAD a rapporté une efficacité similaire de 90 % [IC95 % : 82 ; 95] chez les personnels de santé et de 64 % [IC95 % : 0,14 ; 0,84] chez les résidents à partir de 7 jours après la 2^{nde} dose du vaccin Pfizer/BioNTech sur les infections Covid-19 documentées (formes symptomatiques ou asymptomatiques) après ajustement sur l'âge et les périodes calendaires. Dans cette étude, aucune efficacité après la première dose n'a toutefois été rapportée avec, dans les 14 jours suivants la 1^{ère} dose, une efficacité de -1,04 % [IC95 % : -1,18 ; -0,91] et entre le 14^{ème} jour après la 1^{ère} dose jusqu'à la 2^{nde} dose, une efficacité de 0,17 % [IC95 % : 0,04 ; 0,28]. Dans cette étude, le dépistage des professionnels de santé, recommandé hebdomadairement, n'est pas systématique, de même que le dépistage des résidents d'EHPAD, bien qu'une sensibilisation dans ces établissements ait été réalisée au Danemark de par la situation épidémiologique. Par ailleurs, **la part des infections asymptomatiques n'est pas connue.**

Etude SIREN (Royaume-Uni)

L'étude SIREN (14), évalue les facteurs associés à la couverture vaccinale avec le vaccin Pfizer/BioNTech et le vaccin d'AstraZeneca, ainsi que l'efficacité vaccinale précoce du vaccin Pfizer/BioNTech contre les infections symptomatiques ou asymptomatiques dans une cohorte prospective à grande échelle de personnels de santé au Royaume-Uni. L'étude a été réalisée au début de la campagne massive vaccinale du 08 décembre 2020 au 05 février 2021 sur plus de 23 324 participants. Le variant anglais B.1.1.7 circulait entre 98 et 100 % au Royaume-Uni durant cette période. Les participants ont bénéficié d'un dépistage par test PCR tous les 15 jours et d'une sérologie SARS-CoV-2 *a minima* mensuelle. L'étude indique une efficacité vaccinale de 70 % [IC95 % : 53 ; 87] sur les infections documentées biologiquement (formes symptomatiques et asymptomatiques) à partir de 21 jours après la 1^{ère} dose du vaccin Pfizer/BioNTech et de 85 % [IC95 % : 74 ; 96] à partir de 7 jours après la 2^{nde} dose. **La proportion des infections asymptomatiques n'est pas rapportée.** A partir des informations fournies par les auteurs sur les formes des infections observées à partir de 21 jours après la première dose et à partir de 7 jours après la 2^{ème}, on peut toutefois estimer que la part des infections asymptomatiques était de 5 % chez les non vaccinés et de 13 % chez les vaccinés, avec une absence d'une efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques.

Etude de Chodick et al. (Israël)

L'étude de Chodick *et al.* (15), est une étude rétrospective de cohorte réalisée dans un grand centre de soins israélien MHS (Maccabi Healthcare Services) et qui a évalué l'efficacité du vaccin Pfizer/BioNTech après la première dose. Les affiliés à cet organisme de soin, âgés de plus de 16 ans et ayant reçu une première dose de vaccin entre le 19 décembre 2020 et le 15 janvier 2021 ont été inclus. Les données de 503 875 sujets ont été analysées, dont 351 897 ont été suivis jusqu'à 13-24 jours après la 1^{ère} dose. L'étude a rapporté l'incidence cumulée des infections à SARS-CoV-2 entre le 13^{ème} et le 24^{ème} jour après la 1^{ère} dose par rapport à la période allant du premier jour jusqu'au 12^{ème} jour après la 1^{ère} dose. L'incidence quotidienne moyenne de l'infection au SARS-CoV-2 est de 43,41 pour 100 000 entre le 1^{er} et le 12^{ème} jour post-dose 1 et de 21,08 pour 100 000 entre le 13^{ème} et le 24^{ème} jour post-dose 1 du vaccin Pfizer/BioNTech. L'efficacité rapportée du vaccin Pfizer/BioNTech contre les infections documentées au SARS-CoV-2 est de 51,4 % [IC95 % : -7,2 ; 78,0], 13 à 24 jours après l'administration d'une 1^{ère} dose du vaccin et n'est pas statistiquement significative comparativement à la période entre le 1^{er} et 12^{ème} jour. Dans cette étude, les symptômes et les complications liés à la Covid-19 ne sont pas rapportés ; **la part des infections asymptomatiques n'est donc pas connue.**

Etude d'Amit et al. (Israël)

L'étude israélienne d'Amit *et al.* (16), est une étude rétrospective de cohorte réalisée dans le Centre Médical Sheba. Pour évaluer l'impact de la vaccination sur la réduction de l'incidence des infections, l'étude a suivi 9 109 personnels de santé éligibles à la vaccination et non infectés au préalable, en comparant les individus vaccinés *versus* les non vaccinés. Durant la période du 19 décembre 2020 et du 24 janvier 2021, 170 infections documentées ont été détectées et parmi elles 58 % des personnes infectées (99 personnels) ont rapporté des symptômes. Après ajustement, le risque d'infections confirmées par RT-PCR est réduit de 30 % [IC95 % : 2 ; 50] entre le 1^{er} et le 14^{ème} jour après la 1^{ère} dose et de 75 % [IC95 : 72 ; 84] après 15 à 28 jours après la 1^{ère} dose chez le personnel vacciné. A partir des données de l'étude, et sous réserve que les infections documentées sans symptômes rapportés soient des toutes des infections asymptomatiques, le nombre d'infections asymptomatiques peut être déduit, une efficacité vaccinale de 29,2 % peut alors être estimée entre 15 à 28 jours après la 1^{ère} dose. Bien que la part des infections asymptomatiques soit déduite (42 %), les résultats de l'étude portent uniquement après la 1^{ère} dose du vaccin et aucun dépistage systématique n'a été réalisée.

Conclusions sur les données d'efficacité « en vie réelle » recueillies lors des campagnes de vaccination en Israël, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis

Les premières données d'efficacité en vie réelle permettant d'évaluer l'impact de la vaccination sur les formes asymptomatiques ou sur la protection indirecte conférée par la vaccination sont encore limitées à ce stade cependant les premiers résultats sont encourageants et suggèrent une efficacité des vaccins sur la transmission, très variable selon les études et les méthodologies employées. Ces études de nature observationnelle présentent en effet des limites méthodologiques inhérentes à la comparabilité des groupes, ou à l'absence de définition standard d'une infection asymptomatique (prise en compte de symptômes non spécifiques), ou encore à la collecte d'information rétrospective sur les symptômes. Peu d'études rapportent l'efficacité sur les infections asymptomatiques de façon distincte des formes symptomatiques. Ces premiers résultats doivent donc être confirmés par des études menées dans l'objectif d'évaluer la protection indirecte conférée par la vaccination et avec un plus grand recul.

4. Données sur l'impact de la vaccination sur la charge virale et la durée d'excrétion virale chez les vaccinés infectés comparativement aux non vaccinés

Vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech

Aucune analyse sur l'impact de la vaccination sur la charge virale et la durée d'excrétion virale n'a été réalisée avec ce vaccin lors du développement clinique.

L'étude de Levine-Tiefenbrun *et al.* (17), réalisée en Israël lors de la campagne de vaccination des personnels de santé au MHS (Maccabi Healthcare Services) a rétrospectivement collecté les échantillons issus des tests PCR positifs entre le 21 décembre 2020 et le 11 février 2021. La charge virale des échantillons a été analysée. L'étude rapporte une réduction d'un facteur 4 de la charge virale chez les personnes vaccinées et infectées à partir de 12 à 28 jours après la 1^{ère} dose par rapport aux personnes vaccinées et infectées entre 1 à 11 jours après la 1^{ère} dose, ainsi qu'une diminution du même ordre de grandeur de la charge virale chez les personnes vaccinées et infectées à partir de 12 à 28 jours après la 1^{ère} dose par rapport aux non vaccinés.

L'étude de McEllistrem *et al.* (18), a analysé la charge virale d'un nombre limité d'échantillons (n = 10) de résidents d'une maison de retraite infectés et asymptomatiques à la Covid-19. Parmi ces 10 cas d'infection au SARS-CoV-2, 5 résidents avaient au moins reçu une dose du vaccin Pfizer/BioNTech et 5 autres étaient non vaccinés. L'étude a rapporté une charge virale moyenne inférieure de $-2,4 \log^{10}$ chez les résidents vaccinés asymptomatiques par rapport aux résidents non vaccinés asymptomatiques.

Un laboratoire en Israël (19), a analysé la charge virale des prélèvements de 16 297 tests PCR positifs, dont 5 317 recueillis chez des personnes âgées de 60 ans et plus et 10 980 recueillis chez des personnes âgées de 40 à 60 ans, entre le 1^{er} décembre 2020 et le 30 janvier 2021. Durant cette période, la campagne de vaccination en Israël était majoritairement ciblée sur les plus de 60 ans, les professionnels de santé, les travailleurs des EHPAD et les individus avec comorbidités. Courant janvier, la vaccination a été élargie successivement au plus de 55 ans puis au plus de 40 ans. Fin janvier, 77 % des 60 – 80 ans avaient au moins reçu une première dose du vaccin. Dans cette étude de type écolo-gique, les charges virales ont été évaluées en fonction de l'âge des personnes testées positives entre décembre et janvier. Une charge virale significativement plus faible pour les 60 ans et plus de 0,82 [IC95 % : 0,66 ; 0,97] est observée uniquement pour la dernière semaine de janvier 2021. Les modèles construits par l'étude prédisent une charge virale chez les personnes infectées vaccinées de 1,6 à 20 fois inférieure aux individus non vaccinés.

Vaccin Covid-19 Moderna

Aucune analyse sur l'impact de la vaccination sur la charge virale et la durée d'excrétion virale n'a été réalisée avec ce vaccin lors de son développement clinique.

Vaccin Vaxzevria de AstraZeneca

Lors des études de phase III, les individus asymptomatiques avaient une charge virale moins importante que les participants symptomatiques. La charge virale des sujets avec prélèvements PCR positifs était significativement plus faible dans le groupe vacciné par AstraZeneca que celle du groupe contrôle. Cependant, les résultats présentés sont à interpréter avec précaution car ils poolent les charges virales des sujets vaccinés selon 2 schémas vaccinaux différents (DFDS et DSDS).

Dans une étude complémentaire de l'essai COV003 (7), évaluant l'efficacité du vaccin AstraZeneca sur le variant dit « anglais », la charge virale et la durée d'excrétion du virus ont été étudiées. Pour les cas asymptomatiques ou dont le caractère symptomatique n'est pas connu, la charge virale chez les participants vaccinés infectés (Ct values correspondant à un proxy inverse de la charge virale de 28,8 [IQR : 20,5 ; 33,5]), est significativement plus faible que chez les infectés non vaccinés (Ct values de 20,2 [IQR : 15,5 ; 29,6]) ($p < 0,0001$). L'étude trouve une charge virale parmi les infectés asymptomatiques légèrement plus faible que chez les infectés symptomatiques (Ct values de 30,3 vs 28,3). Concernant la durée d'excrétion du virus, la durée était plus faible dans le groupe vacciné avec une médiane d'une semaine [IQR : 1,0 ; 2,0] comparativement à 2 semaines [IQR : 1,0 ; 3,0] pour le groupe non vacciné. Cette différence était moins marquée chez les personnes présentant une infection asymptomatique.

Vaccin COVID-19 Janssen

Lors de l'essai de phase III, une quantification de la charge virale du SARS-CoV-2 a été réalisée dans des prélèvements salivaires et nasopharyngés chez des participants atteints de formes modérées à sévères/critiques de Covid-19, afin d'évaluer de façon exploratoire l'effet du vaccin sur la charge virale au moment du diagnostic et après, ainsi que sur la durée de la colonisation virale. Au moment de l'analyse, seule une partie des échantillons a été analysée ; l'évolution de la charge virale jusqu'à la fin de l'infection est donc uniquement disponible pour un nombre limité de cas de Covid-19 (100 participants du groupe vaccin et 274 participants du groupe placebo).

Les résultats disponibles n'ont pas mis en évidence de différence significative de charge virale du SARS-CoV-2 entre le groupe vaccin et le groupe placebo chez les participants ayant déclaré une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 à partir d'au moins 14 jours après la vaccination, que ce soit globalement ($p=0,456$) ou au cours de l'épisode. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, compte tenu du nombre limité d'échantillons disponibles au moment de l'analyse.

Conclusions sur les données sur l'impact de la vaccination sur la charge virale et la durée d'excrétion virale chez les vaccinés infectés comparativement aux non vaccinés

Les données disponibles, bien que limitées, suggèrent une réduction de la charge virale chez les personnes vaccinées, réduction qui pourrait être plus importante lors d'infections symptomatiques qu'asymptomatiques. La réduction observée dans les études, bien que statistiquement significative, apparaît cependant limitée, et sa pertinence clinique, c'est-à-dire la réduction du risque de transmission associé n'est pas connue. En effet, le seuil de charge virale à partir duquel un individu n'est plus contagieux n'est pas connu et il est probable que la réduction de la charge virale doit être très importante pour avoir un effet sur le risque de transmission.

5. Données relatives à la vaccination des professionnels éligibles à la vaccination

Couverture vaccinale des professionnels éligibles à la vaccination

A la date du 15 avril 2021, la couverture vaccinale estimée par Santé publique France des professionnels de santé (quel que soit leur lieu d'exercice (libéral, établissement de santé privé ou public, établissement médico-social, autres dont étudiants, professionnels de prévention...) est de 70,7 % pour une dose de 29,9 % pour deux doses. Les couvertures vaccinales des professionnels selon leur lieu d'exercice ou selon les différentes catégories socio-professionnelles ne sont pas publiées par Santé publique France. La répartition des doses indiquent toutefois que 62,6 % des professionnels de santé ayant reçu leur première injection correspondent à des professionnels travaillant dans les établissements de santé public ou privé, 17,0 % sont des professionnels exerçant dans les établissements médico-sociaux, 12,8 % sont des professionnels de santé exerçant en ambulatoire et 7,6 % sont d'autres professionnels. Par ailleurs, dans une enquête Santé publique France/BVA réalisée auprès de 1 500 professionnels de santé interrogés entre le 17 et le 29 mars 2021 par internet, 57 % des professionnels de santé libéraux ont rapporté avoir reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 : 80 % pour les médecins généralistes, 61 % pour les pharmaciens d'officine, 47 % pour les infirmiers, et 52 % des masseurs – kinésithérapeutes et des sages-femmes (20). La couverture des professionnels de santé exerçant en EHPAD ou en USLD est estimée à 71,8 % pour au moins une dose de vaccin et à 39,7 % pour deux doses. Pour ces professionnels, les couvertures vaccinales « au moins une dose » sont très vraisemblablement sur-estimées.

Par ailleurs, une disparité est également constatée selon les différentes catégories socio-professionnelles. Si les données nationales ne sont pas disponibles, les données de l'Assistance publique - hôpitaux de Paris (AP-HP) rapportent une couverture vaccinale à une dose estimée à 55 % pour l'ensemble des professionnels de santé au 14/04/2021, **de 77 % pour les personnels médicaux, de 40 % pour les personnels paramédicaux et de 44 % pour les personnels non soignants (source: Service central de santé au travail de l'AP-HP, données non publiées).**

Déclaration des infections parmi les professionnels éligibles à la vaccination et en établissements

Le système SI-Monic (21), système de surveillance des cas groupés de Covid-19 mis en place par Santé publique France, a permis de mettre en évidence que les clusters en ESMS (établissements et services médico-sociaux) dominaient entre la période de mai 2020 à octobre 2020. Sur un total de 7 236 clusters recensés durant cette période, 22 % concernaient les établissements d'hébergement pour personnes âgées (n=1 586 clusters), 13 % établissements de santé (n= 926) et 6 % les établissements d'hébergement pour personnes handicapées (n=449 clusters) (article soumis à publication à venir). Le système Si-Monic n'est plus renseigné par la totalité des régions et la plupart ont arrêté la saisie des clusters en ES et EMS.

Entre le 1^{er} mars 2020 et le 8 mars 2021, 72 832 professionnels en établissement de santé (PES) infectés ont été déclarés comme ayant été infectés par le SARS-CoV-2 soit 7,6 % des PES des établissements participant à l'enquête (20). Depuis le dernier bilan publié le 11 février 2021, 4 961 cas supplémentaires ont été déclarés. La répartition actualisée du nombre hebdomadaire de cas déclarés

montre, après une relative stabilisation du nombre de cas entre les semaines 48 et 51-2020 et une augmentation entre les semaines 53-2020 et 04-2021, puis une tendance à la diminution du nombre de cas à partir de la semaine S05. Les données des semaines 08 et 09 ne sont pas consolidées.

Au total, 19 décès liés à l'infection à SARS-CoV-2 ont été enregistrés depuis le 1^{er} mars 2020, survenus chez 5 médecins, 5 aides-soignants, 1 infirmier, 2 professionnels de santé classés « autres » et 6 professionnels non soignants. Parmi les décès déclarés, aucun n'est survenu depuis mi-décembre 2020.

Parmi les 72 832 cas de personnes infectées, 52 636 (72 %) étaient des professionnels de santé et 7 561 (10 %) des professionnels non soignants. Pour 17 % des cas, la catégorie professionnelle n'était pas renseignée.

Les deux professions les plus souvent rapportées sont les infirmiers (N=17 968, 24,7 % des cas) et les aides-soignants (N=15 657, 21,5 % des cas). Proportionnellement, les aides-soignants (9,5 %) et les kinésithérapeutes (9,0 %) ont été les professions les plus impactées.

Entre le 1^{er} mars 2020 et le 11 avril 2021, 30 142 signalements d'un ou plusieurs cas de COVID-19 biologiquement confirmés ou non ont été déclarés dans les établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS).

Il s'agissait de 18 252 (61 %) signalements dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées (Ehpad et autres EHPA) et 8 653 (29 %) dans les établissements d'hébergement pour personnes handicapées (HPH) et 3 237 (11%) dans les autres ESMS (Aide à l'enfance et autres ESMS).

Parmi les 30 142 signalements¹⁰ en ESMS, 204 781 cas confirmés de COVID-19 ont été rapportés chez les résidents et 108 218 parmi le personnel. Parmi les 26 145 décès survenus dans les établissements, 25 847 (99 %) concernaient des résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées. Par ailleurs, entre le 1^{er} janvier 2020 et le 11 avril 2021 (20), 4 495 signalements de cas de COVID-19 nosocomiaux ont été répertoriés en France. Ils impliquaient 56 576 cas dont 34 589 patients (279 décès liés), 21 975 professionnels et 12 visiteurs. Ces signalements émanaient de 1 041 établissements. Parmi les signalements nosocomiaux, 73 % correspondaient à des cas groupés (au moins trois cas liés).

Lorsque l'information est disponible (n=2 333), le cas index est un patient pour plus de la moitié des épisodes (n= 1 357, 58 %), un professionnel pour 33 % (n=775) et un visiteur/la famille pour 6 % (n=135) des épisodes. L'origine du cas groupé est parfois multifactorielle. Les signalements nosocomiaux de cas groupés provenaient essentiellement des services de médecine (42 %), de SSR (30 %) et des services de longue durée (SLD)/Établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD) (7 %). Au sein des services de médecine (n=1 361), la gériatrie représente la plus grande part (n=315, 23 %) des cas groupés signalés. Les autres services de médecine représentent moins de 15 % chacun.

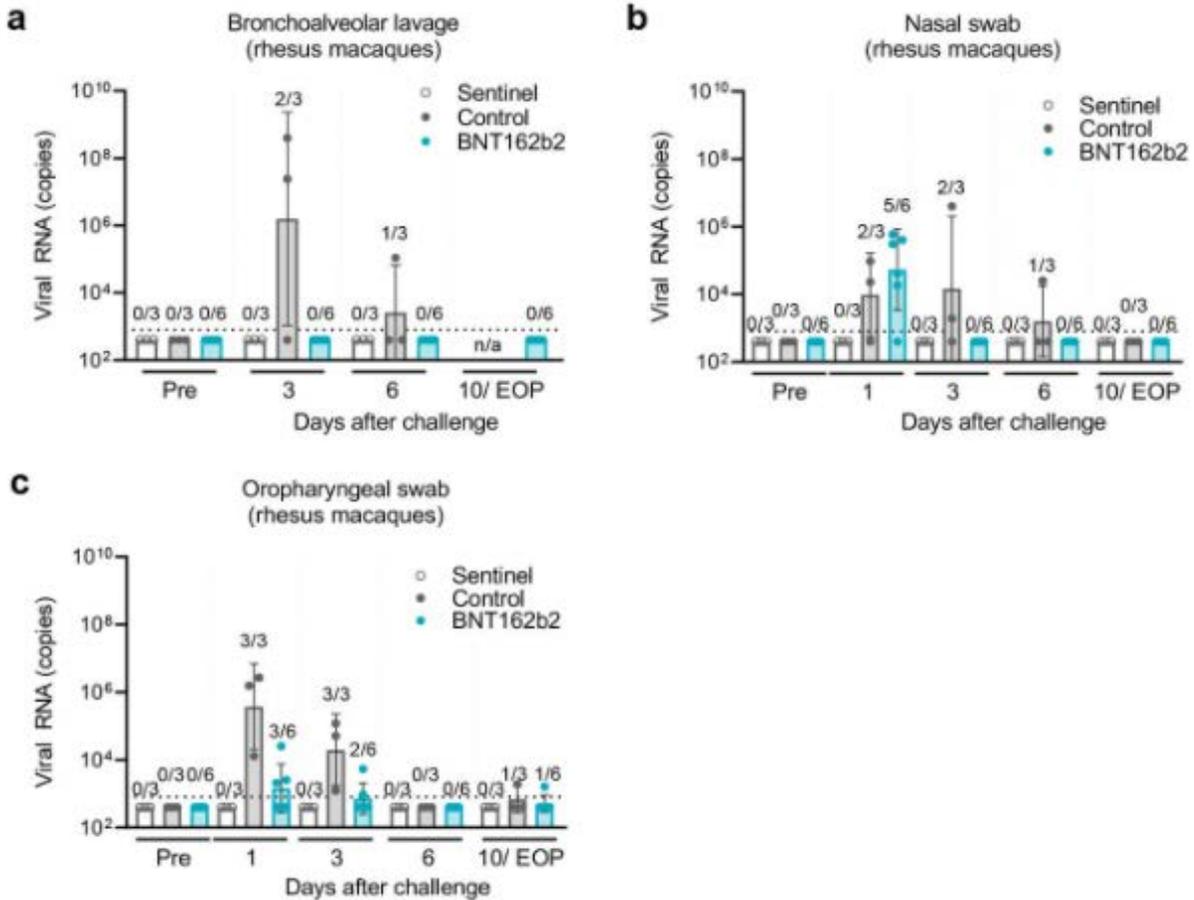
Parmi les 2 313 signalements (71 % des signalements de cas groupés) pour lesquels l'information est disponible, les principales hypothèses formulées sont les suivantes : la découverte fortuite d'un cas (n=987, 43 %), des mesures barrières non optimales (incluant les difficultés d'application des bonnes pratiques) (n=973, 42 %), les pauses et transmissions entre les personnels (n=436, 19 %), la transmission via les visiteurs/familles (n=421, 18 %), l'utilisation des chambres doubles (n=334, 14 %), et un patient déambulant (n=291, 13 %).

¹⁰ Signalement d'au moins un cas de COVID-19 confirmé ou possible

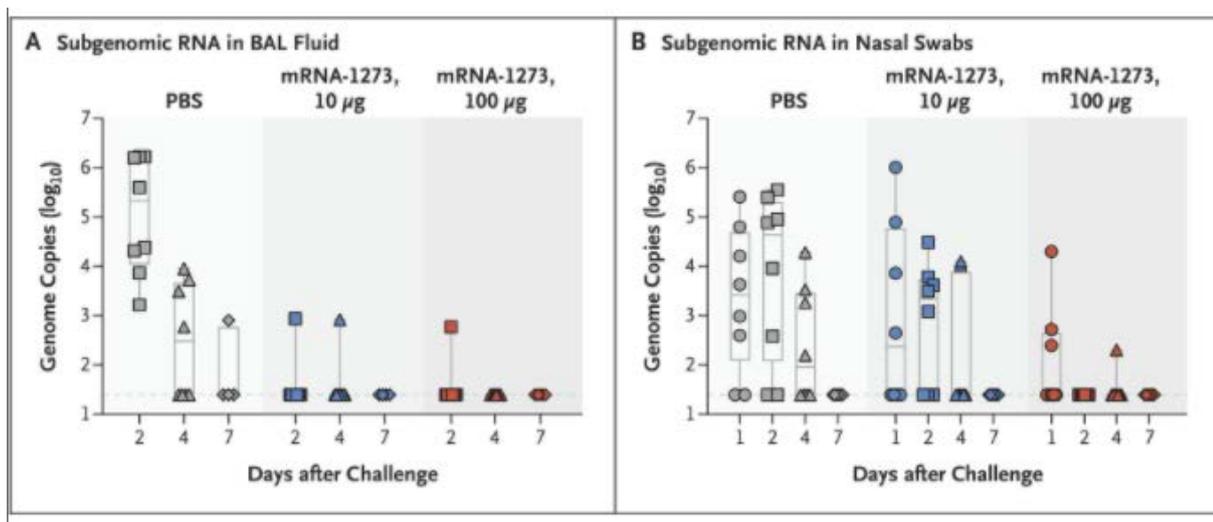
Une enquête réalisée à l'AP-HP (Assistance publique - hôpitaux de Paris) du 01 août 2020 au 11 avril 2021, sur 10 193 personnels ayant eu une PCR positive au SARS-CoV-2, a analysé la nature des contacts identifiés comme à risque de contamination. Dans 23 % des cas, l'origine rapportée du contact est un contact avec un collègue (à l'occasion de repas, non-respect du port de masque en réunion,..), dans 20 % l'origine est communautaire (proche atteint de la covid-19 ou événements festifs) et dans 9 % l'origine est un foyer épidémique survenu à l'hôpital (cluster patients-personnels). Un cluster patients-personnels est ici défini par un cas inclus dans un foyer épidémique associant patients et personnels mais dont le mode d'acquisition au sein de ce foyer est inconnu. Dans seulement 3 % des cas, le personnel a identifié un contact avec un patient comme source de l'infection.

Annexe 1. Résultats graphiques des tests de challenge

Pfizer/BioNTech



Moderna



AstraZeneca

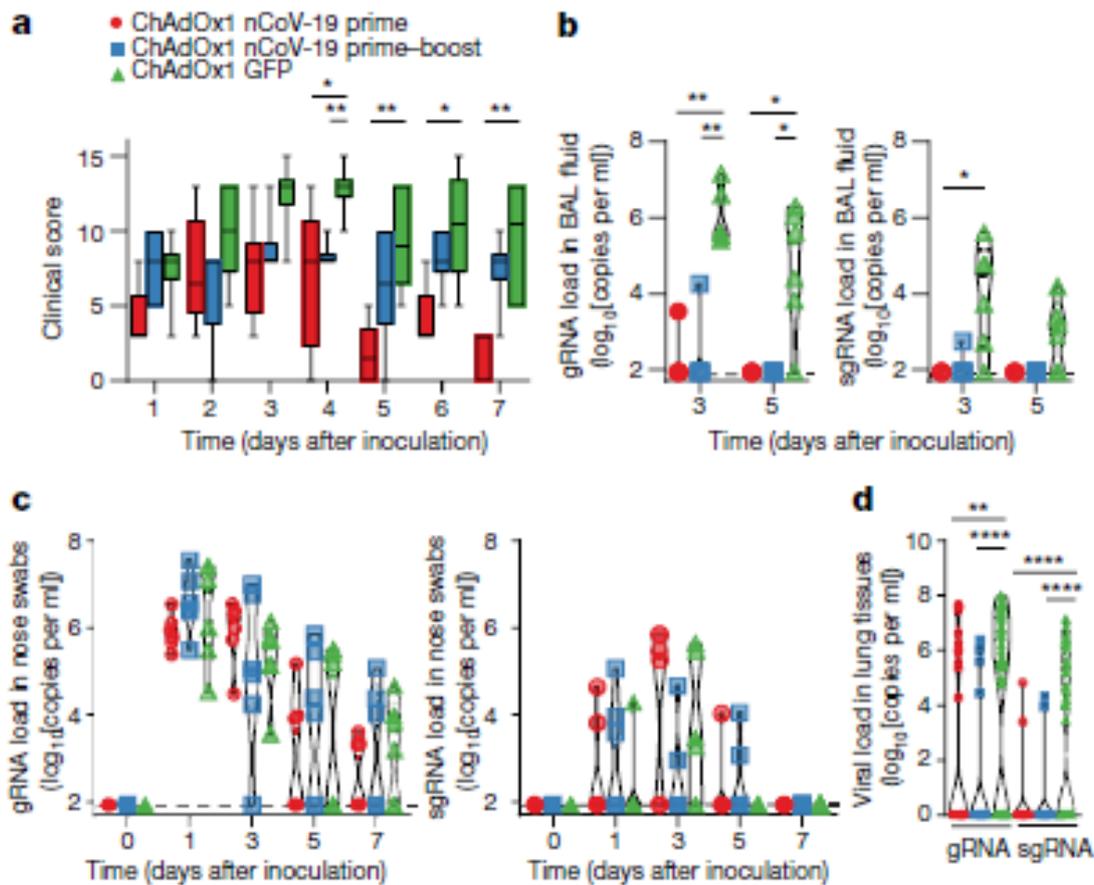


Fig. 3 | Clinical signs and viral load in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19. **a**, Clinical score in NHPs. Boxes show the 25th to 75th percentiles, the centre line is the median and whiskers range from the 5th to 95th percentiles. $n = 6$ animals per group were analysed in two independent experiments. P values for the indicated comparisons were as follows: $P = 0.0238$ (prime and control, 4 d.p.i.); $P = 0.0043$ (prime-boost and control, 4 d.p.i.); $P = 0.0043$ (prime and control, 5 d.p.i.); $P = 0.0152$ (prime and control, 6 d.p.i.); $P = 0.0022$ (prime and control, 7 d.p.i.). **b, c**, Viral load in BAL fluid (**b**) ($*P = 0.0152$; $**P = 0.0022$) and nose swabs (**c**) obtained from rhesus macaques. **d**, Viral load in lung tissue. $n = 6$ lung lobes of six animals per group analysed in two independent experiments. $**P = 0.0011$; $****P < 0.0001$. The dotted line indicates the limit of detection. Statistical significance was determined using two-tailed Mann-Whitney U -tests.

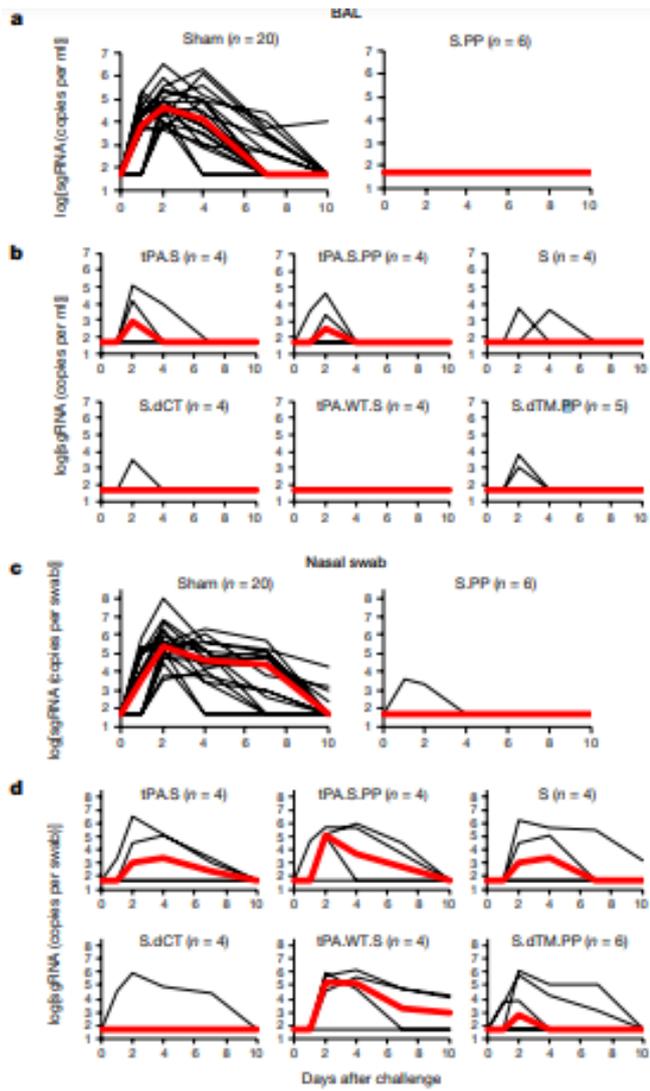
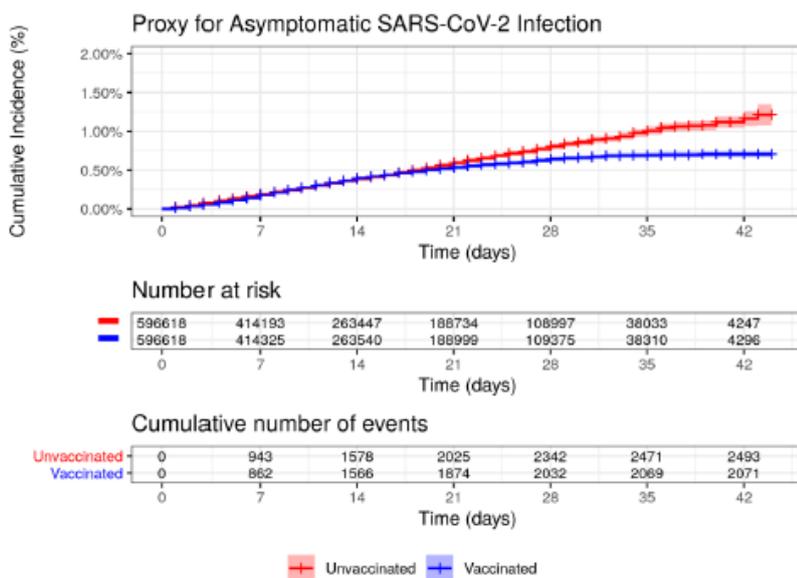


Fig. 4 | Viral loads in rhesus macaques after SARS-CoV-2 challenge. Rhesus

Annexe 2. Efficacité vaccinale sur les formes asymptomatiques évaluée dans l'étude de Dagan

| Période | 1-RR | RD |
|---|-----------------|--------------------|
| 14 – 20 jours après la 1ère dose | 29% [17% – 39%] | 0,51 [0,27 – 0,75] |
| 21 – 27 jours après la 1ère dose | 52% [41% – 60%] | 0,93 [0,68 – 1,16] |
| 0 – 20 jours après la 1ère dose | 8% [1% – 14%] | 0,44 [0,07 – 0,80] |
| 0 – 27 jours après la 1ère dose | 19% [13% – 24%] | 1,49 [0,99 – 1,95] |
| 0 jusqu'à la fin du suivi | 42% [34% – 49%] | 5,08 [3,78 – 6,72] |
| 2nd – 2nd + 6 jours | 59% [48% – 69%] | 1,06 [0,80 – 1,36] |
| 2nd + 7 jours – jusqu'à la fin du suivi | 90% [83% – 94%] | 3,82 [2,46 – 5,45] |

Figure S5 – Cumulative Incidence of Asymptomatic Infection Proxy



Legend: Cumulative incidence curve (one minus the Kaplan-Meier risk) for the proxy for the asymptomatic infection outcome starting from the day of the first dose. Shaded areas are 95% confidence intervals. The tables below the curve show the number at risk at each time point and the cumulative number of events. Vaccine effectiveness estimates are included in Table S3.

In the absence of systematic periodic testing for SARS-CoV-2 among asymptomatic people in Israel, documented asymptomatic infections do not account for all asymptomatic infections, and likely cannot accurately capture vaccine effectiveness for this outcome.

Références bibliographiques

1. Institut national de santé publique du Québec. Synthèse sur les variants du SRAS-CoV-2 sous surveillance rehaussée : transmission, virulence, détection et réponse immunitaire, 15 mars 2021. Québec: INSPQ; 2021. https://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/31_21-variants-sous-surveillance-rehausse-transmission-virulence-detection.pdf
2. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature* 2021;592(7853):283-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y>
3. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med* 2020;383(16):1544-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
4. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belj-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):578-82. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
5. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):583-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
6. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397(10277):881-91. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
7. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1351-62. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
8. 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>
9. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis* 2021:ciab229. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab229>
10. Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>
11. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Authorea 2021. <http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>
12. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers - eight U.S. locations, december 2020-march 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(13):495-500. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
13. Moustsen-Helms IR, Emborg HD, Nielsen J, Nielsen KF, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers: a danish cohort study [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.08.21252200>
14. Hall V, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
15. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Ben Tov A, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250612>
16. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients [letter]. *Lancet* 2021;397(10277):875-7. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00448-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00448-7)
17. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl E, Golan Z, Schreiber L, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7>
18. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021:ciab263. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab263>
19. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.08.21251329>

20. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 15 avril 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-15-avril-2021>

21. Santé publique France, Belkadi L, Rivière S, Riondel A, Cochet A, Guinard A, et al. Surveillance des cas groupés de Covid-19 en Occitanie : complétude, bilan de la surveillance sur 6 mois et perspectives. Bull Epidemiol Hebdo Covid-19 2021;(5):2-8.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

