

RAPPORT

relatif à l'actualisation de la définition de cas de Covid-19 et des contacts à risque

15 juin 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 7 avril 2022 afin d'actualiser la définition des cas de Covid-19 et des contacts à risque (annexe 1).

A des fins d'anticipation de la saison estivale, la DGS souhaite disposer d'un avis sur les adaptations à apporter aux définitions de cas et de contact à risque pour le Covid-19 et aux conduites à tenir qui leur sont associées :

1. S'agissant de la définition de cas et de contact à risque, il s'agit notamment de disposer d'éléments relatifs à la nature des mesures considérées comme des protections efficaces (selon le port du masque par le cas et/ou le contact, le type de masque porté par le cas et/ou le contact, la distanciation entre le cas et le contact, la durée du contact à risque etc.). Cette analyse devra s'effectuer au regard des dernières avancées scientifiques et du recul dont nous disposons actuellement concernant l'efficacité vaccinale. Elle s'appuiera naturellement sur les travaux menés par Santé publique France (SpF) sur le sujet. Par ailleurs, il est demandé si, au regard des données actuellement disponibles, il convient de réduire le délai de 2 mois pris en compte pour définir la réinfection et d'actualiser la liste des symptômes devant conduire à évoquer une infection au SARS-CoV-2 compte tenu des caractéristiques du variant Omicron et de ses sous-lignages, en les distinguant si nécessaire entre enfants et adultes, et selon le schéma vaccinal considéré.
2. S'agissant des conduites à tenir qui leur sont associées, dans les suites de l'avis du HCSP du 31 décembre 2021, actualisé par l'avis du 11 février et précisé par courrier le 12 mars 2022, la DGS demande de disposer des recommandations du HCSP sur la nécessité ou non de les actualiser.

Afin de répondre à cette saisine le HCSP a mis en place un groupe de travail composé d'experts du HCSP piloté par le Professeur Didier Lepelletier. Des représentants de SpF ont également été auditionnés.

Un travail en sous-groupes thématiques a été organisé afin de traiter les différents aspects de cette saisine.

Table des matières

1.	La situation épidémiologique en France.....	4
1.1	Omicron et les variants BA.1 et BA.2	4
1.2	Sous variants BA.4 et BA.5.....	5
2.	La mise à jour de données issues de l'enquête CoviPrev.....	5
3.	Proposition de définitions relatives aux cas d'infection au SARS-CoV-2 (Covid-19) et de contact à risque	6
4.	Évaluation du risque de réinfection	7
4.1	Risque de réinfection et délai	7
4.2	Analyse des données sur les réinfections possibles par le SARS-CoV-2 sur la base d'un délai minimal de 30 jours versus 60 jours entre les deux épisodes de Covid-19.....	8
4.3	Risque d'infection et de réinfection après vaccination et délai entre la vaccination et l'infection.....	10
4.4	Réinfection ou infection post vaccinale et charge virale	13
5.	Aspects cliniques des infections par le variant Omicron du SARS-CoV-2.....	14
6.	Sévérité des formes cliniques de Covid-19 en fonction des variants	28

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. La situation épidémiologique en France

En semaine 18, la diminution de la circulation du SARS-CoV-2 s'est poursuivie au niveau national, avec un passage du taux d'incidence (404, -26 %) en-dessous du seuil des 500 cas pour 100 000 habitants, et ceci, dans la quasi-totalité des classes d'âge. Le taux de positivité restait néanmoins élevé (20,1 %). Les taux d'incidence étaient les plus hauts et supérieurs à 900 cas pour 100 000 habitants à La Réunion et en Martinique. Au niveau hospitalier, la baisse des indicateurs se confirmait de nouveau cette semaine. Le 09 mai, 4,5 % des 60-79 ans et 16,7 % des 80 ans et plus avaient reçu une seconde dose de rappel.

1.1 Omicron et les variants BA.1 et BA.2

La situation mondiale est aujourd'hui caractérisée par la dominance du variant (*variant of concern* : VOC ou variant préoccupant) Omicron à l'échelle globale, la majorité des pays rapportant une circulation quasi exclusive d'Omicron. Ce variant représentait 97,9 % (239 796 / 244 820) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 20 mars 2022 et le 19 avril 2022, contre 98,9 % (640 628/647 811) pour la période du 20 février au 19 mars 2022 (données au 19 avril 2022). Le VOC Delta est aujourd'hui très peu détecté à l'échelle internationale.

Étant donné l'intensité de la circulation d'Omicron dans le monde, une diversification génétique au sein de ce variant et l'apparition progressive de sous-lignages est un phénomène attendu. Le premier sous-lignage d'Omicron ayant circulé étant BA.1, les premières données disponibles sur les caractéristiques d'Omicron correspondent à ce sous-lignage qui sert de référence. A ce jour, seul le sous-lignage BA.2 semble avoir des caractéristiques différentes par rapport à BA.1, avec une transmissibilité plus élevée et un intervalle de génération (délai entre deux cas) raccourci. Ces différences de transmissibilité et de cinétique sont à l'origine d'un taux de croissance plus élevé pour BA.2 et expliquent le remplacement progressif de BA.1 par BA.2 observé à l'échelle mondiale [1-3]. En effet, le sous-lignage BA.2 est aujourd'hui majoritaire avec 91 % des séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 20 mars et le 19 avril 2022, contre 65 % entre le 20 février et le 19 mars 2022 (données cov-spectrum.org au 19 avril 2022). Cette différence de transmissibilité semble être due à des facteurs intrinsèques et non à un échappement immunitaire plus important [4,5]. Si des réinfections par BA.2 après une infection par BA.1 ont été détectées, elles restent rares, ce qui est un élément en faveur d'une protection croisée entre les deux sous-lignages. Aucune différence s'agissant de la gravité des infections entre BA.1 et BA.2 n'a été observée.

Synthèse

- La situation en France et à l'international est aujourd'hui caractérisée par une dominance du VOC Omicron, qui a rapidement remplacé le variant Delta.
- La compétitivité plus élevée d'Omicron par rapport à Delta repose sur un échappement plus important à la réponse immunitaire, tant post-infectieuse que post-vaccinale, mais aussi sur des propriétés intrinsèques favorisant sa transmission.
- Cependant l'impact en santé publique d'Omicron est atténué par son association à des formes cliniques moins sévères dans un contexte de forte couverture vaccinale, conduisant à un impact moindre sur le système de santé.
- La circulation soutenue d'un variant du SARS-CoV-2 est associée à une diversification génétique au sein de ce variant et à l'apparition progressive de sous-lignages. Ce phénomène attendu a été observé pour le variant Delta à l'automne 2021, pour Omicron BA.1 début 2022 et à présent pour BA.2. Dans ce contexte, l'apparition d'un sous-lignage ne constitue pas un signal d'intérêt en santé publique.

- Cependant, l'ensemble de ces sous-lignages doit être suivi pour détecter si l'un d'eux est associé à un signal épidémiologique (augmentation de la circulation, détection dans une population spécifique) ou clinique (présentation clinique plus sévère, échappement vaccinal plus important).
- Au cours de la période de co-circulation de BA.1 et BA.2, de nombreux recombinauts entre ces deux sous-lignages ont aussi été identifiés. BA.1 et BA.2 ayant des caractéristiques très similaires, il est peu probable qu'un recombinaut diffère de ces deux sous-lignages de manière importante.
- En outre, l'émergence d'un nouveau variant différent d'Omicron, qu'il soit issu ou non d'un événement de recombinaison, ne peut être exclue.
- Le variant Omicron étant associé à une moindre sévérité, son impact sur le système hospitalier est donc plus faible que celui du variant Delta.
- Cependant, le taux d'hospitalisation inférieur avec Omicron est en partie lié à l'efficacité de la vaccination contre les formes graves. Il est donc essentiel de maintenir des niveaux d'immunité élevés, par l'administration de doses de rappel vaccinal dès que nécessaire.

1.2 Sous variants BA.4 et BA.5

- Deux nouveaux sous-lignages d'Omicron, BA.4 et BA.5, ont été identifiés. Si l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) a alerté les pays membres de l'Union européenne (UE) sur ces deux sous-lignages, cet appel à la vigilance est basé uniquement sur les mutations portées par ces deux sous-lignages. A ce jour, aucune modification des caractéristiques de ces deux sous-lignages n'a été décrite. Ces derniers ne sont pas associés à une situation épidémiologique ou clinique préoccupante en Afrique du Sud où ils circulent majoritairement.
- BA.4 a été recensé pour la première fois en Afrique du Sud dans la province de Limpopo à la mi-décembre 2021. Quant au BA.5, c'est dans la capitale administrative du pays, à Pretoria, qu'il a été signalé pour la première fois en janvier 2022. Des cas infectés par les nouvelles souches d'Omicron, BA.4 et BA.5, ont par la suite été détectés dans plusieurs pays, à savoir le Botswana, le Royaume-Uni, la Chine, le Danemark ainsi qu'en France.
- Selon SpF, un cas de BA.4 et deux cas de BA.5 ont ainsi été identifiés sur le territoire français au 21 avril 2022. De son côté, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a mis ces deux sous-variants sous alerte dans la catégorie « variants d'intérêt : VOI ou *variant of interest* ».
- A ce stade, BA.4 et BA.5 semblent assez similaires à BA.2 mais leur protéine Spike possède des mutations supplémentaires L452R, F486V et R493Q.
- La mutation F486V portée par BA.4 et BA.5 permet de réduire la neutralisation des anticorps chez l'Homme. Elle joue un rôle important dans l'échappement immunitaire.

2. La mise à jour de données issues de l'enquête CoviPrev

- Cette enquête met en évidence une forte baisse du respect des gestes barrières, en particulier le port du masque (-29 % entre février et avril) avec 42 % des personnes déclarant systématiquement le porter en public. Ce phénomène est daté de la levée de son obligation dans les lieux publics fermés, en mars 2022.
- L'étude indique par ailleurs que l'adhésion vaccinale est excellente. Elle varie de 80 % pour les 25-34 ans à 94 % chez les 65 ans et plus. De plus, 59 % des répondants ayant déjà eu leur rappel étaient favorables à une 2^{ème} dose de rappel.

3. Proposition de définitions relatives aux cas d'infection au SARS-CoV-2 (Covid-19) et de contact à risque

Cas possible

Toute personne, quel que soit son statut vaccinal, présentant des signes cliniques évocateurs de Covid-19 : infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre, ou toute autre manifestation clinique suivante, de survenue brutale, selon l'avis du HCSP [6] relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 :

- En population générale : asthénie inexplicée ; myalgies inexplicées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue, anosmie ou hyposmie avec ou sans rhinite associée, agueusie ou dysgueusie, odynophagie.
- Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général ; chutes répétées, apparition ou aggravation de troubles cognitifs, syndrome confusionnel ; diarrhée, décompensation d'une pathologie antérieure.
- Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.
- Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents, atteintes myocardiques aiguës ; évènement thromboembolique grave.

Cas confirmé

Toute personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2, par amplification moléculaire (RT-PCR, RT-LAMP), test antigénique (TAG) naso-pharyngé ou sérologie (dans le cadre d'un diagnostic de rattrapage, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS)).

Un autotest sur prélèvement nasal positif ne doit pas être considéré comme une confirmation du diagnostic, et doit être suivi dans les 24h d'un test RT-PCR ou d'un TAG naso-pharyngé pour confirmer ou infirmer l'infection.

Personne-contact

Dans le contexte d'incidence élevée avec une fréquence importante de personnes infectées asymptomatiques, et de personnes ne connaissant pas leur positivité ou ne la déclarant pas (pas de confirmation de l'auto-test), de moindre gravité des infections en population générale du fait de la vaccination, et en l'absence de mesures systématisées dans les lieux publics, un très grand nombre de personnes ignorent être des contacts à risque de cas de Covid-19.

Au total, la notion de personne-contact à risque, et de contact tracing ne se justifie plus, et devrait être remplacée par des recommandations fortes destinées à protéger les personnes à risque de forme grave, soit en raison d'un risque de forme clinique grave en cas d'infection, soit en raison de leur situation de précarité sociale.

Les personnes à risque de forme graves présentent un risque accru d'évolution vers une forme grave de Covid-19 et sont définis comme les patients de 65 ans ou plus, les patients présentant une ou des comorbidités, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque [7].

Ces définitions sont susceptibles d'évoluer en fonction des informations disponibles.

4. Évaluation du risque de réinfection

Le risque de réinfection a été montré dans plusieurs situations et ce risque entraîne plusieurs questions :

- Quel est le délai entre une infection et une réinfection ?
 - En situation individuelle, afin de connaître la conduite à tenir
 - Pour définir un cas de réinfection dans le cadre de la surveillance épidémiologique (information fournie par SpF)
- Quel risque d'infection après une vaccination ? et quel est le délai entre vaccination et infection par échappement vaccinal ?
- Y a-t-il une différence de charge virale lors de la réinfection et donc un risque diminué de transmission ?
- Les symptômes d'une réinfection diffèrent-ils de la primo-infection ou de ceux survenant après une vaccination ?

4.1 Risque de réinfection et délai

Un antécédent d'infection protège contre une forme grave lors d'une nouvelle infection, mais moins contre une nouvelle infection asymptomatique ou pauci symptomatique [8]. Dans l'étude anglaise SIREN (*SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation*) de 2020, portant sur 25 661 soignants, ceux ayant des anticorps contre le SARS-CoV-2 avaient ainsi un taux de protection de 93 % contre les infections symptomatiques mais de 52 % contre les formes asymptomatiques, qui représentaient la moitié des cas de réinfection (76/155) [9].

Dans une revue de littérature de 18 études publiées jusqu'en septembre 2021, Helfand et al. [10] ont retrouvé un taux de réinfection compris entre 0 et 2,2 % et un niveau de protection induit par une infection antérieure de 87 % (95 % CI, 84 % à 90 %). Les études incluses avaient été toutefois réalisées avant la vaccination contre le Covid-19 et l'émergence des variants Delta et Omicron et avec une sous-estimation possible des cas. Le taux de réinfection de 2,2 % était rapporté dans une étude portant sur 2 021 étudiants âgés de 17 à 24 ans, infectés puis testés obligatoirement de manière itérative entre août 2020 et avril 2021 [11].

Les données sur le variant Omicron sont encore limitées mais elles montrent un taux de réinfection avec le variant Omicron supérieur à celui observé avec les variants précédents.

Une étude sud-africaine portant sur les réinfections entre le 1^{er} novembre 2021 et le 31 janvier 2022 a identifié 105 323 personnes avec au moins deux infections successives, 1 778 avec au moins 3 infections et 18 avec 4 infections [12]. Parmi ces réinfections, 84 % des 3^{èmes} infections étaient survenues après le 31 octobre 2021, soit pendant la période de circulation du variant Omicron. Le nombre de réinfections par semaine était de 350 en juin 2021 et de 2 750 en décembre 2021.

Une étude cas-témoins a été menée au Qatar, où environ 5 % de la population est testée chaque semaine et où 75 % des tests sont des tests de routine (non orientés par des symptômes). Elle a montré un taux de protection apportée par une infection antérieure contre une réinfection symptomatique de 91,9 % (87,8-94,4) pour le variant Delta mais de 55,9 % (50,5-60,8) pour le variant Omicron [13]. Le niveau de protection pour le variant Omicron est de plus probablement sur-estimé dans cette étude car les cas avec une PCR positive mais un Ct (Cycle threshold) > 30 étaient exclus.

Le délai minimum entre l'infection par le SARS-CoV-2 et une réinfection est difficile à évaluer dans les études mentionnées car ces études excluent les suspicions de réinfection précoce considérant qu'elles peuvent en fait être des portages prolongés du virus à la suite de l'infection initiale. Ainsi, dans l'étude de Rennert [11], le délai médian de réinfection était de 129 jours (86 à 231) mais les réinfections survenant dans un délai inférieur à 8 semaines par rapport à l'infection précédente étaient exclues (Rennert, 2022), ce qui était aussi le cas dans une étude française [14]. Dans l'étude sud-africaine et dans l'étude qatarie, ce délai était de 3 mois [12,13].

Une revue de la littérature publiée avant le 2 février 2021 a inclus 133 études, portant sur 1 349 cas de réinfection possible [15]. Les réinfections rapportées étaient intervenues entre 1 et 33 semaines après l'infection initiale et 50 % étaient survenues dans les 90 jours. Toutefois, la disparité entre le taux de réinfections précoces dans les 90 jours (12-17 %) et celles survenant dans un délai de plus de 90 jours (< 1 %) fait envisager qu'une proportion de ces réinfections précoces correspondait davantage à des excrétions virales prolongées ou des PCR positives de manière discontinue entre les deux épisodes du fait d'une excrétion virale intermittente ou à des tests interprétés comme négatifs en raison d'un Ct trop élevée. La principale limite de ces études est l'absence de typage des souches, permettant d'affirmer la réalité d'une nouvelle contamination, bien que des changements de séquence du génome viral soient rapportées chez les patients ayant un portage prolongé du virus [16].

Une autre revue de la littérature publiée avant le 1^{er} mars 2021 a inclus 81 études rapportant au total 577 cas [17]. Le délai moyen de réinfection était de $63,6 \pm 48,9$ jours (11-210 jours). Elle souffre des mêmes limites que la revue précédente.

Dans une troisième revue de littérature, Lo Muzio et al. [18] rapportent toutefois que 20 % des cas de réinfection (52/260) sont liés à un clade différent.

Une étude danoise, en *preprint*, [19] rapporte 47 cas d'infection par le variant Omicron BA.1 suivis dans un délai de 20 à 60 jours d'une infection par le variant Omicron BA.2.

Enfin, un cas de réinfection précoce a été récemment rapporté en Espagne chez une soignante vaccinée de 31 ans avec une infection par le variant Omicron 20 jours après une infection par le variant Delta [20].

Des réinfections précoces, symptomatiques ou non, sont donc possibles et ces personnes sont donc potentiellement contaminantes, même si elles sont asymptomatiques [21].

Au total, fixer un délai après une infection permettant de considérer une personne comme n'ayant pas de risque de réinfection paraît ainsi difficile et ne pas pratiquer de recherche du SARS-CoV-2 chez un individu symptomatique en raison d'une infection antérieure récente fait courir un risque important de sous-diagnostic, et donc de cas secondaires potentiels si la personne ne suit pas les recommandations indiquées dans cette situation.

4.2 Analyse des données sur les réinfections possibles par le SARS-CoV-2 sur la base d'un délai minimal de 30 jours versus 60 jours entre les deux épisodes de Covid-19

La méthodologie utilisée par SpF est similaire à celle présentée dans les « Point sur » du 17 février 2022 et du 31 mars 2022.

Du 31 janvier 2021 au 27 mars 2022, 848 715 cas possibles de réinfection ont été identifiés dans la base de données SIDEP. Parmi ceux-ci, 98 % (832 391 personnes) ont présenté deux épisodes d'infection, 2 % (16 324 personnes) ont présenté 3 épisodes d'infection ou plus à au moins 30 jours d'intervalle et près de 13 % présentaient un délai entre les 2 épisodes inférieur à 60 jours. Dans la suite du document, nous considérons uniquement les personnes ayant présenté 2

épisodes d'infection. Il n'est pas détecté de **signal en faveur d'une augmentation de leur fréquence au cours de la période d'étude**, notamment depuis l'introduction et la diffusion du variant Omicron en France

On constate que :

- 93,6 % des réinfections possibles ont eu lieu après le 6 décembre 2021 (semaine 49), soit depuis de la diffusion du variant Omicron en France.
- La proportion des cas de réinfection rapportés à l'ensemble des cas de Covid-19 a augmenté depuis cette date : les réinfections possibles représentaient seulement 1,3 % de l'ensemble des cas entre le 2 mars et le 5 décembre 2021, contre 4,5 % à partir du 6 décembre 2021.
- Lors de la semaine 12 de 2022, les réinfections possibles représentaient 7 % de l'ensemble des cas identifiés.

Le tableau 1 ci-dessous présente les caractéristiques socio-démographiques des cas possibles de réinfection survenant dans un délai compris entre 30 et 59 jours vs celles des cas survenant dans un délai supérieur ou égal à 60 jours. On observe que si la proportion de femmes parmi les réinfections possibles est similaire entre les 2 catégories de délai, le profil en termes d'âge des cas de réinfections possibles est très différent. Ainsi, la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans est nettement plus élevée chez les réinfections possibles survenant dans un délai court (30-59 jours) par rapport à celles survenant 60 jours ou plus après un premier épisode (19 % versus : vs 5,4 %). A contrario, la proportion des personnes âgées de 18 à 40 ans est inférieure dans les cas de réinfections possibles précoces par rapport aux autres (34,3 % vs 49,5 %). Par ailleurs, la proportion des professionnels de santé est légèrement inférieure parmi les cas de réinfections possibles avec un délai compris entre 30 et 59 jours par rapport aux autres catégories de population (4 % vs 6 %), et celle des personnes résidant en Ehpad nettement supérieure (2 % vs 0,7 %).

Tableau 1 - Répartition des cas possibles de réinfection par classes d'âges et selon le délai entre les deux épisodes, période du 31/01/2021 au 27/03/2022 (Source SpF)

Délai entre les deux épisodes d'infection (période du 31/01/2021 au 27/03/2022)	Ensemble des cas possibles de réinfection (n=832 391)		Réinfections possibles survenant dans un délai de 30 à 59 jours (n=107 568)		Réinfections possibles survenant dans un délai supérieur ou égal à 60 jours (n=724 823)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
< 18 ans	207 974	25 %	28 972	26,9 %	179 002	24,7 %
18 -40 ans	395 888	47,6 %	36 931	34,3 %	358 957	49,5 %
41 – 60 ans	167 658	20,1 %	21 094	19,6 %	146 564	20,2 %
61 – 80 ans	41 801	5 %	12 595	11,7 %	29 206	4 %
> 80 ans	18 132	2,2 %	7 719	7,2 %	10 413	1,4 %
Age inconnu	938	0,1 %	257	0,2 %	681	0,1 %

Ces données présentées montrent que **les caractéristiques des réinfections possibles survenant dans un délai compris entre 30 et 59 jours diffèrent de façon notable par rapport à celles survenant dans un délai supérieur ou égale à 60 jours.**

La proportion de personnes âgées de plus de 60 ans et/ou résidant en Ehpad est très supérieure parmi les réinfections possibles avec un délai de 30-59 jours par rapport aux autres catégories de population. Or il a été montré que l'âge est associé à une durée prolongée de détection du génome viral après une infection primaire (notamment du fait de l'immuno-sénescence) [22], et il est par ailleurs probable que les campagnes de dépistage régulières en collectivités de personnes âgées favorisent ces détections prolongées. A contrario, la proportion de jeunes adultes et de professionnels de santé parmi les réinfections possibles avec un délai de 30-59 jours est

nettement inférieure à ce qui est observé pour les réinfections précoces parmi les autres catégories de population. Dans cette population, on peut faire l'hypothèse que le risque de détection prolongée du génome viral est moindre par rapport aux populations plus âgées. Il est également vraisemblable que les jeunes adultes et les professionnels de santé qui sont globalement immunocompétents, se réinfectent moins rapidement après une infection initiale.

Par ailleurs, la proportion de réinfections possibles pour lesquelles des symptômes étaient présents au moment du 2nd épisode est très nettement inférieure chez les personnes pour lesquelles la réinfection est possible dans un délai de 30-59 jours par rapport aux cas de réinfection possible avec un délai plus long. Cela renforce l'hypothèse d'une part importante de détections prolongées de génome viral parmi ces personnes, bien qu'il soit également possible qu'un premier épisode de Covid-19 ait un effet protecteur contre une réinfection symptomatique survenant très rapidement, en raison de l'immunité post-infectieuse, et que cet effet mette plusieurs mois à décroître.

Ces données suggèrent qu'une part non négligeable des réinfections possibles avec un délai de 30 à 59 jours correspond en réalité à des personnes chez qui le génome viral est détecté de façon prolongée après une infection primaire, proportion bien inférieure lorsque le délai minimal utilisé dans la définition de cas d'une réinfection est supérieur ou égal à 60 jours

Cependant, deux infections successives par Omicron (quel qu'en soit le sous-lignage) sont possibles, comme l'ont démontré des études récemment publiées grâce à des données de séquençage. Toutefois, il semble que ce phénomène reste rare à l'heure actuelle.

Au total, plusieurs éléments présentés dans cette analyse indiquent que, dans le cadre de la surveillance de la dynamique de l'infection, le raccourcissement de 60 à 30 jours du délai minimal entre deux tests positifs, fixé pour l'identification et le suivi des réinfections possibles par le SARS-CoV-2 diminuerait nettement la spécificité de la définition actuelle de cas et donc conduirait à augmenter la part des « faux-positifs », à savoir les personnes qui n'ont pas fait de réinfection mais chez qui le génome viral est détecté en RT-PCR de façon prolongée après un premier épisode de Covid-19. S'il est très probable qu'en maintenant le délai fixé à 60 jours, nous sous-estimons le nombre réel de réinfections par le SARS-CoV-2, nous faisons l'hypothèse que cette sous-estimation serait mineure.

Au total, un délai de 60 jours semble pertinent pour la surveillance de la dynamique épidémique, toutefois l'évolution des « réinfections » entre 30 et 60 jours reste importante à documenter, en particulier si de nouveaux variants émergent et sont susceptibles d'entrer en compétition avec Omicron. En revanche, dans un contexte où le contact tracing ne semble plus pertinent en population générale, ce délai n'est pas utile à ce jour pour guider les mesures de santé publique. Toute personne symptomatique, vaccinée ou non, avec ou non un antécédent récent d'infection par le SARS-CoV-2, doit se faire tester vis-à-vis du Covid-19.

4.3 Risque d'infection et de réinfection après vaccination et délai entre la vaccination et l'infection

Dans tout ce qui suit, la notion de vaccination complète implique un schéma vaccinal à deux doses, suivi d'un rappel.

La couverture vaccinale complète en France est de 62 % (des personnes de 5 ans et plus, éligibles à la vaccination); 84 % ont reçu deux doses de vaccin. Parmi les adultes, 94 % sont vaccinés et 74 % ont eu une dose de rappel¹.

¹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>

Les personnes vaccinées sont protégées de l'infection par le SARS-CoV-2 et surtout vis-à-vis de l'évolution vers des formes graves de Covid-19. Cette protection diminue avec le temps dans toutes les études présentées ci-dessous. Toutefois, chacune des études est limitée par, d'une part, la sous-estimation du nombre de personnes infectées, particulièrement si elles sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques conduisant à la surestimation de l'efficacité vaccinale ; d'autre part, par la non prise en compte de l'immunité naturelle obtenue chez des personnes non vaccinées, à la suite d'une infection préalable conduisant à la sous-estimation de l'efficacité vaccinale .

En France, à partir des données de SpF [23], parmi les personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus sans preuve d'une infection antérieure, la protection contre les infections symptomatiques Omicron a atteint 43 % dans le mois suivant l'administration de la deuxième dose (odds ratio (OR) : 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,55-0,59) et 64 % 2 semaines après la première dose de rappel. Ces résultats étaient inférieurs à ceux atteints contre les infections symptomatiques par le variant Delta pour des statuts immunitaires similaires (respectivement 78 % et 91 %). L'efficacité du vaccin contre les infections symptomatiques par le variant Omicron a diminué de 14 points de pourcentage entre 1 semaine après la première injection de rappel et 3 mois après.

Chez les personnes de 60 ans et plus, selon les données de la DREES [24] (rapport du 18 mars 2022 après appariement des trois systèmes d'information sur la crise sanitaire du Covid-19 (SI-DEP, SI-VIC et VAC-SI) chez la population des plus de 60 ans), « les nombres de cas positifs pour 100 000 personnes et l'incidence hospitalière, en soins critiques comme en hospitalisation conventionnelle, sont systématiquement plus faibles pour les seniors lorsqu'ils sont vaccinés avec rappel, que ce dernier ait eu lieu il y a moins ou plus de 3 mois, par rapport aux seniors avec autres statuts vaccinaux. Mais ils sont quasi-systématiquement plus faibles lorsque le rappel est récent – moins de 3 mois, sauf pour l'incidence des entrées hospitalières des personnes âgées de 80 ans ou plus, dont le niveau est comparable que le rappel soit récent ou non. »

La dose de rappel augmente la protection contre les formes symptomatiques dues à Omicron par rapport au primo-schéma vaccinal complet - et encore plus par rapport aux non vaccinés - avec une efficacité vaccinale du rappel comprise entre 50 % et 60 %, durant les 3 mois suivant son administration. Toutefois, la protection diminue autour de 25 % après 3 mois.

La vaccination complète est modérément efficace contre les hospitalisations et les décès survenus à l'hôpital avec le variant Omicron, avec une protection de l'ordre de 60 % – 70 % contre l'entrée en soins critiques et les décès dans les 3 mois suivant la vaccination, et la protection s'érode avec le temps. Après une dose de rappel, la protection vaccinale en prévention d'une hospitalisation en soins critiques et les décès est de 80 % pour les 60-79 ans et 90 % pour les 80 ans ou plus dans les 3 mois suivant son administration mais la protection s'érode après 3 mois tout en restant élevée, comprise entre 70 % et 80 %.

Le risque de réinfection est 55 % plus élevé lorsque le rappel date de plus de 3 mois que lorsqu'il date de moins de 3 mois.

Chez les personnes âgées de 40 et plus [25] : la protection du rappel contre une forme symptomatique due au variant Omicron varie entre 50 % et 60 % durant les 3 mois suivant son administration par rapport à un schéma vaccinal initial complet, mais elle semble disparaître après 3 mois. La dose de rappel protège contre les formes sévères pour toutes les personnes de plus de 40 ans, avec une protection vaccinale contre les hospitalisations et les décès comprise entre 75 % et 90 % (selon l'âge) dans les trois mois suivant son injection. La protection s'érode néanmoins après 3 mois, tout en restant importante, entre 60 % et 80 %.

Dans son avis du 17 mars 2022, la HAS [26] précise que « Les données d'efficacité en vie réelle durant la période dominée par le variant Omicron contre les hospitalisations aux États-Unis et contre l'infection au Royaume-Uni, montrant que l'efficacité de la dose de rappel diminue avec le temps. Les données israéliennes d'efficacité en vie réelle d'un second rappel, montrant une réduction par 2 du taux d'infections confirmées et une réduction par 4 du taux de formes graves, restent rares. La période d'analyse de l'étude étant courte, ces résultats ne permettent toutefois pas d'apprécier l'effet dans le temps de ce deuxième rappel. »

Aux États-Unis, dans une étude réalisée à partir des bases de données du CDC « Vision network » [27] pendant la période de prédominance du variant Omicron, parmi l'ensemble des patients, l'efficacité vaccinale (EV) contre les hospitalisations pour Covid-19 était de 93 % (IC95 % [92–94]) chez les individus ayant reçu un rappel (troisième dose) et de 82 % (IC95 % [81–83]) chez ceux primo-vaccinés sans rappel. Après un rappel, l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour Covid-19 diminuait de 91 % (IC95 % [88–93]) deux mois après l'injection à 78 % (IC95 % [67–85]) au quatrième mois après l'injection.

Aux États-Unis [28], dans une étude réalisée à partir des bases de données « Cosmos » (limitées à certains états des États-Unis), parmi les patients avec antécédent de Covid-19, l'EV contre les hospitalisations après une précédente infection par le SARS-CoV-2, était de 47,5 % (IC 95 % = 38,8 % à 54,9 %) après 2 doses de vaccin et 57,8 % (IC 95 % = 32,1 % - 73,8 %) après une dose de rappel pendant la période de circulation du variant delta prédominante (20 juin-18 décembre 2021), et 34,6 % (IC 95 % = 25,5 % - 42,5 %) après 2 doses et 67,6 % (IC 95 % = 61,4 % - 72,8 %) après une dose de rappel pendant la période de prédominance d'Omicron (19 décembre, 2021 - 24 février 2022). La vaccination offre une protection contre les hospitalisations associées au Covid-19 chez les adultes ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2, le niveau de protection le plus élevé étant conféré par un rappel.

Au Royaume-Uni [29], après une primovaccination avec le vaccin Comirnaty® et une dose de rappel avec un vaccin ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®), l'efficacité vaccinale contre les infections, les hospitalisations et les décès sur la période de prédominance d'Omicron était de 65 % et 75 % pour les vaccins Comirnaty® et Spikevax® respectivement, 2 à 4 semaines après la dose de rappel, et chutait à environ 40 % et 60 %, 10 à 14 semaines après la 3^{ème} injection.

Après un rappel par le vaccin Comirnaty® (quel que soit le schéma de primo vaccination), l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations était de 90 % et diminuait à environ 85 % après 5 à 9 semaines puis 75 % après 10 à 14 semaines. Après un rappel par le vaccin Spikevax® (mRNA-1273) (quel que soit le schéma de primovaccination), l'efficacité du rappel contre l'hospitalisation était de 90 à 95 % jusqu'à 9 semaines après la vaccination. L'efficacité vaccinale contre les décès était à 59 % (4 à 82 %) 25 semaines ou plus après une primovaccination et remontait à 95 % (90 à 98 %) 2 semaines après un rappel chez les personnes 50 ans et plus, quels que soient les vaccins administrés. Il n'y avait pas de différence significative selon le sous-lignage Omicron BA.1 ou BA.2.

Chez les adolescents anglais [30] l'EV du vaccin Comirnaty® contre les formes symptomatiques dues au variant Omicron était de 83,1 % (78,2 à 86,9) à 12-15 ans ; à 16-17 ans, le pic d'efficacité du vaccin était de 76,1 % [73,4 à 78,6] et est tombé à 12,5 % (6,9 à 17,8) à partir du 105^{ème} jour. Selon les auteurs, la baisse rapide de la protection après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose de vaccin Comirnaty® contre la maladie symptomatique avec le variant Omicron, désormais dominant au Royaume-Uni et dans le monde, indique que le programme actuel de vaccination des adolescents en tant qu'intervention a peu de chances de maintenir la suppression des infections à moyen et à long terme.

Dans les pays de l'UE [31] (EMA) les différentes études montrent l'efficacité du vaccin contre le Covid-19 : les taux les plus élevés de formes graves ont été, et continuent d'être, parmi les personnes non vaccinées. Dans tous les groupes d'âge, l'apparition d'une maladie grave est extrêmement rare chez les personnes qui ont complété leur primovaccination et/ou ont reçu une dose de rappel supplémentaire.

- Le nombre de cas de Covid-19 graves a été considérablement réduit par l'administration d'une dose de rappel de vaccins contre le Covid-19 après la primo-vaccination.
- L'efficacité des vaccins actuels dans la prévention des infections par le variant Omicron est plus faible qu'elle ne l'était pour les variants précédents mais les vaccins Covid-19 restent très efficaces pour protéger tous les groupes d'âge contre les formes graves, les hospitalisations et les décès.
- L'EV contre les conséquences graves est élevée après l'administration d'une première dose de rappel, avec des estimations d'environ 80 à 90 % de protection contre la maladie grave et les hospitalisations jusqu'à 2 à 3 mois après l'administration d'une dose de rappel, avec de légères diminutions après environ 4 mois.

En Finlande, [32] l'efficacité vaccinale contre les formes graves nécessitant le passage en soins intensifs est passé de 91 % (95 % CI, 79 à 96) 14 à 90 jours après la seconde dose à 76 % (95 % CI, 56 à 86) et 91 à 180 jours ; cette EV était de 95 % (95 % CI, 94 à 97) 14 à 60 jours après la 3^{ème} dose.

En Tchéquie [33], l'EV du rappel du vaccin Comirnaty® contre une hospitalisation due au variant Omicron était de 86 % (IC 95 %, 84 à 89) 14 à 74 jours après l'administration du rappel et réduite à 79 % (IC 95 %, 74 à 82) après plus de 75 jours.

Au Danemark [34], l'EV du rappel par le vaccin Comirnaty® a été estimée à 88,8 % (IC 95 % : 87,3 à 90,1 %), diminuant à 79,0 % (76,5 à 81,3 %) au quatrième mois, et à 66,2 (61,1 - 70,7) 4 mois et plus après la dose de rappel. Pour le vaccin Spikevax®, l'efficacité initiale était de 90,2 % (87,3 à 92,5 %), diminuant à 83,6 % (77,7 à 88,0 %) au cours du quatrième mois, et à 77,3 (63,1 - 86,1) après 4 mois et plus.

4.4 Réinfection ou infection post vaccinale et charge virale

La charge virale retrouvée chez des personnes infectées n'est pas corrélée à la gravité des symptômes. Alors que l'excrétion virale commence deux jours avant les premiers symptômes, dans de nombreuses études, il n'a pas été retrouvé de virus cultivable, au-delà de 8 jours après les premiers symptômes, dans les voies respiratoires de personnes infectées non hospitalisées et immuno-compétentes [35–37]. Cette dynamique virologique a été majoritairement documentée avec les variants Wuhan, Alpha et Delta.

Le risque de transmission à leur entourage [38] augmente avec la charge virale des personnes infectées [39]. Les variants Alpha et Delta sont respectivement 10 et 15 fois plus contagieux que la souche initiale de SARS-CoV-2 (variant Wuhan). Toutefois d'autres études ne permettent pas de confirmer cette augmentation de contagiosité.

Les taux d'attaque retrouvés autour des personnes vaccinées et infectées sont variables. Il existe une protection par la vaccination [40] et la transmission est divisée par deux d'après l'étude de Harris et al [41]. La protection de la vaccination contre la transmission est plus faible avec le variant Delta qu'avec la souche initiale et diminue dans le temps d'après l'étude anglaise de Eyre et al. [42].

Le taux d'attaque autour des personnes vaccinées est de 25 % contre 38 % autour des personnes non vaccinées dans l'étude de Singanayagam et al. [43]. Dans l'étude de Puhach et al. [44], la charge virale au niveau des voies respiratoires des personnes infectées symptomatiques a été quantifiée pendant les 5 premiers jours suivant les premiers symptômes chez des personnes non

vaccinées ou vaccinées infectées par la souche initiale de SARS-CoV-2 (n=118 personnes) ou par Delta (n=293 dont 166 vaccinées deux doses²) ou Omicron (n=154, dont 33 non vaccinées et 30 vaccinées avec rappel). Aucune personne asymptomatique n'était incluse dans l'étude. Le délai entre la 2^{ème} dose de vaccin et l'infection de l'entourage était respectivement de 69 jours (IQR 38 - 122), 160 jours (IQR 137- 183), et 154 jours (IQR 86 - 198) pour la souche originale et pour les variants Delta et Omicron.

Les personnes non vaccinées infectées par la souche initiale de SARS-CoV-2 présentaient une charge virale infectante inférieure à celle des personnes non vaccinées infectées par Delta. Les personnes ayant été primovaccinées (définie comme au-delà de 2 semaines après la 2^{ème} dose de vaccin) avaient des charges virales de Delta plus faibles par rapport aux personnes non vaccinées. Le virus était détectable 5 jours après les premiers symptômes chez 53,8 % des personnes vaccinées contre 84,6 % chez les personnes non vaccinées. Ces résultats étaient similaires quel que soient l'âge, le sexe et la durée totale des symptômes.

Parmi les personnes infectées par le variant Omicron, une réduction de la charge virale n'a été observée que chez les personnes ayant reçu une dose de rappel, par comparaison à celles ayant reçu une primo-vaccination et aux personnes non vaccinées. En outre, la charge virale infectante du variant Omicron était plus faible que celle du variant Delta chez les personnes entièrement vaccinées (schéma de primo-vaccination et de rappel), ce qui suggère que d'autres mécanismes que l'augmentation de la charge virale contribuent à la forte infectiosité du variant Omicron.

Ces résultats indiquent que les vaccins (vaccination complète avec rappel) peuvent réduire le risque de transmission y compris pour les infections par Omicron, au-delà de la protection individuelle contre une maladie potentiellement grave.

5. Aspects cliniques des infections par le variant Omicron du SARS-CoV-2

Pour les études rapportées ici, l'infection par Omicron a été diagnostiquée par la recherche d'une délétion dans le gène « S » (délétion du résidu Delta 69 -70) permettant de la distinguer d'une infection par le variant Delta.

Une analyse de l'épidémie d'Omicron à Mexico [45] a été réalisée durant les premiers mois de l'épidémie. Tous les cas d'infection à Omicron étaient confirmés par RT-PCR, et séquencés. Les données cliniques ont été extraites de la base de données de l'autorité de santé fédérale pour 350 patients, et comparées à celles du variant Delta. Au total 66 % des cas de la cohorte (n=350) étaient vaccinés, 5 ont été hospitalisés, et 1 cas est décédé.

Les principaux signes cliniques relevés étaient : céphalées 171/350 (49 %), rhinorrhée 159/350 (45 %), odynophagie 151/350 (43 %), toux 186/350 (53 %), fièvre 95/350 (27 %), myalgies 110/350 (31 %), arthralgies 81/350 (23 %), atteinte de l'état général 74/350 (21 %), frissons 72/350 (20 %), début brutal des signes cliniques 65/350 (18 %), douleurs thoraciques 39/350 (11 %), dyspnée 34/350 (9,7 %), conjonctivite 30/350 (8,5 %), anosmie 27/350 (7,7 %), dysgueusie 25/350 (7 %), irritabilité 23/350 (6,5 %), douleurs abdominales 21/350 (6 %), diarrhée 22/350 (6,2 %), polypnée 18/350 (5 %), vomissements 11/350 (3 %) (Suppl data table S6).

²274/287 = vaccin à ARNm, un avec CoviVac, un avec CoronaVac, un avec Astra-Zeneca et 10 pas d'information.

La description de 81 cas d'infection à Omicron survenus en Norvège [46] après un rassemblement pour une fête de Noël (79 % des cas étaient vaccinés) décrit les principaux symptômes : toux (83 %), rhinorrhée/congestion nasale (78 %), fatigue (74 %), odynophagie (72 %), céphalées (68 %) et fièvre (54 %), éternuements (43 %), atteinte de l'odorat (12 %), anorexie (33 %), difficultés respiratoires (12 %), douleurs abdominales (6 %). Les symptômes atteignant les voies respiratoires hautes sont plus fréquents que pour les voies respiratoires basses. En se basant sur la date de la réception, la durée moyenne de l'incubation a été évaluée à 3 jours (0-8), (interquartile 3-4).

Lors d'une épidémie causée par le variant Omicron BA.1.640 dans une population de sujets âgés vaccinés [47], les principaux signes cliniques relevés étaient : rhinorrhée (42,6 %), asthénie (40,7 %), toux (38,9 %), odynophagie (27,8 %), myalgies (25,9 %), céphalées (22,2 %), fièvre (13 %), dyspnée (7,4 %), agueusie (7,4 %), anosmie (5,6 %), diarrhée (3,7 %). Le nombre de symptômes présentés était de 0 - 1 (30,6 %), 2 - 4 (58,3 %), 5 - 7 (8,3 %), > 14 (2,8 %). Et 4/66 (6 %) des patients pour laquelle l'information était disponible ont été hospitalisés.

L'investigation bien documentée d'un cluster lié au variant Omicron BA.1.1.159 au Nebraska [48] (novembre-décembre 2021) a permis d'évaluer la durée médiane de l'incubation à 3 jours environ, alors que celle-ci est supérieure à 5 jours pour la souche initiale de SARS-CoV-2 (Wuhan), et de 4 jours pour le variant Delta (B.1.617.2).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans l'étude de Li [49] réalisée au Canada (région de Kingston, Frontenac, Lennox & Addington (KFL&A) lors d'infection confirmée par le variant Omicron BA.1.A.529 sont : la congestion nasale (73 %), la toux (65 %), les céphalées (54 %), l'odynophagie (48 %), les frissons (34 %), et la fièvre (32 %). Seuls 10 % des cas rapportent une dyspnée, et la plupart des asymptomatiques étaient vaccinés.

L'étude prospective observationnelle longitudinale COVID ZOE de Menni [50], a recueilli les données (via une application) de participants âgés de 16 à 99 ans, au Royaume-Uni, ayant reçu au moins deux doses de vaccin, symptomatiques avec une infection documentée à SARS-CoV-2.

- Cette étude ayant inclus 63 002 participants, a permis la comparaison de deux périodes, de juin à novembre 2021 correspondant à une prévalence de variant Delta > à 70 % (n=4990), et de décembre 2021 à janvier 2022, correspondant à une prévalence de variant Omicron > à 70 % (n=4 990).
- Les participants ont été appariés sur l'âge, le sexe, et la vaccination. Au cours de la période Omicron, la perte d'odorat est significativement moins fréquente (16,7 % vs 52,7 %, OR 0,17 (IC 95 % 0,16-0,19), p<0,001) alors que l'odynophagie est plus fréquente (70,5 % vs 60,8 %, OR 1,55 (IC 95 % 1,43-1,69), p<0,001).
- Le taux d'hospitalisation est moindre durant la période Omicron (1,9 % vs 2,6 %, OR 0,75; 95 % (IC 95 % 0,57-0,98), p=0,03).
- Les principaux symptômes cliniques relevés au cours de la période Delta étaient : rhinorrhée 4 073/4 990 (81,6 %), céphalées 3 888/4 990 (77,9 %), odynophagie 3 033/4 990 (60,8 %), éternuements 3 529/4 990 (70,7 %), perte de l'odorat 2 631/4 990 (52,7 %) alors que pour la période Omicron : rhinorrhée 3 818/4 990 (76,5 %), céphalées 3 729/4 990 (74,7 %), odynophagie 3 517/4 990 (70,5 %), éternuements 3 143/4 990 (63,0 %), toux persistante 2 486/4 990 (49,8 %), et voix rauque 2 145/4 990 (42,6 %). Le nombre médian de symptômes était inférieur au cours de la période Omicron.
- Parmi les 32 symptômes évalués, 12 étaient significativement moins fréquents chez les individus infectés pendant la vague Omicron que parmi ceux infectés pendant la vague Omicron Delta : perte de l'odorat OR 0,17, (IC 95 % 0,16-0,19), p<0,001 ; sens altéré de l'odorat : OR 0,54, (IC 95 % 0,50-0,59), p<0,001 ; éternuements OR 0,70, (IC 95 % 0,65-0,76), p<0,001 ; rhinorrhée OR 0,73, (IC 95 % 0,67 -0,81), p<0,001 ; brouillard cérébral OR 0,78, (IC 95 % 0,71-0,85), p<0,001 ; douleur oculaire OR 0,81, (IC 95 % 0,74-0,88), p<0,001 ; céphalées OR 0,84, (IC 95 % 0,77-0,93), p<0,001 ; fièvre OR 0,87, (IC 95 % 0,80-0,94) ; p<0,001 ; chute des cheveux OR 0,52, (IC 95 % 0,37-0,75), p<0,001 ;

phlyctènes aux pieds OR 0,52, (IC 95 % 0,31–0,86), $p=0,01$; bourdonnements d'oreille OR 0,86, (IC 95 % 0,78–0,96), $p=0,005$; et étourdissements OR 0,88, (IC 95 % 0,81–0,96), $p=0,003$.

- Cependant, l'odynophagie et la voix rauque étaient significativement plus fréquemment retrouvées pendant la vague Omicron que pendant la vague Delta (odynophagie OR 1,55, (IC 95 % 1,43–1,69), $p<0,001$; voix rauque OR 1,24, (IC 95 % 1,14–1,34), $p<0,001$).
- Les participants infectés pendant la vague Omicron étaient moins susceptibles de présenter au moins un des trois symptômes classiques du Covid-19 (fièvre, perte d'odorat et toux persistante) par rapport aux individus infectés par Delta OR 0,56, (IC à 95 % 0,51–0,61), $p<0,001$.
- La durée des symptômes aigus était plus longue durant la période Delta : durée moyenne de 8,89 jours, (IC 95 % 8,61–9,17); durée médiane de 8,0 jours, (IQR 5,0–12,0) que pendant la période Omicron : durée moyenne de 6,87 jours (IC 95 % 6,58-7,16) ; durée médiane de 5,0 jours (IQR 3,0-9,0), $p<0,0001$ [50].

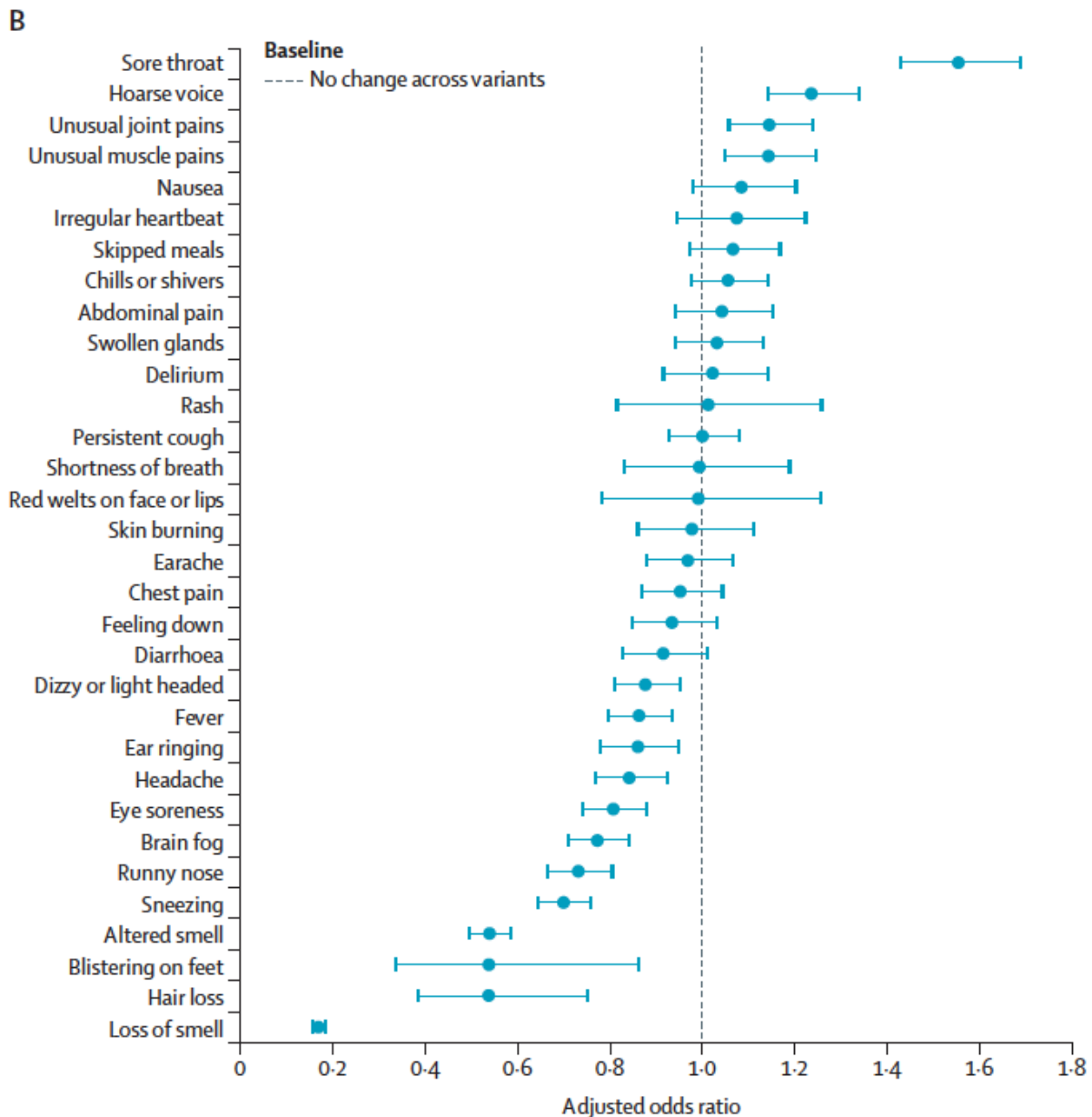


Figure 1 - Association entre les symptômes et infection à Omicron et Delta. Rapports de cotes comparant la prévalence Omicron et Delta. D'après Menni C [50].

Selon une étude récente menée au Royaume-Uni [51], le variant Omicron est bien plus fréquemment associé aux symptômes touchant les voies respiratoires hautes que les voies respiratoires basses. Ceci pourrait s'expliquer par la présence de deux mutations spécifiques à Omicron : N764K et N856K. Ces mutations produisent des sites de clivage pour la sérine protéase subtilisine-kexine isozyme-1/site-1 (SKI-1/S1P) principalement situées dans les voies respiratoires hautes. Ces sites de clivage sont importants pour cliver les glycoprotéines de l'enveloppe virale, qui modulent la réplication et la pathogenèse du SARS-CoV-2 [52]. En effet, il a été démontré que le variant Omicron se réplique plus rapidement dans les bronches que dans le parenchyme pulmonaire [53]. Une autre étude a également souligné que malgré la réplication virale similaire dans les cultures épithéliales nasales humaines, le variant Omicron se réplique plus faiblement dans les cellules respiratoires et pulmonaires basses que le variant Delta [54].

Cependant, dans l'étude de Modes MA [55] portant sur les vagues Delta et Omicron dans un seul hôpital de Los Angeles, Californie, il est signalé que parmi les patients hospitalisés pour Covid-19

au début de la vague Omicron, la plupart présentaient des symptômes d'atteinte des voies respiratoires basses et une imagerie thoracique anormale, environ un tiers souffraient d'hypoxémie et 10 % avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive. Ces résultats démontrent que, malgré les modifications observées par rapport au variant Delta, l'infection par le variant Omicron provoque de graves maladies des voies respiratoires basses.

Les données britanniques (*UK Health Security Agency : UKHSA*) rapportent que les personnes infectées par Omicron présentent significativement moins de perte de goût ou une perte d'odorat que celles infectées par Delta. En décembre 2021 (vague Omicron), 58 % des personnes atteintes de Covid-19 étaient symptomatiques, soit une diminution par rapport à novembre 2021 (avant Omicron) où 65 % (IC à 95 % : 63 % à 67 %) étaient symptomatiques. L'infection par Omicron était associée à moins de symptômes des voies respiratoires basses et à davantage de symptômes des voies respiratoires hautes, ainsi qu'à une augmentation des odynophagies. Une analyse UKHSA des données *NHS Test and Trace* a révélé que la perte d'odorat ou de goût était moins fréquente lors des infections par Omicron (13 % vs 34 % ; ORa : 0,22 (IC 95 % 0,21-0,23), alors que l'odynophagie était plus fréquente avec Omicron (53 %) vs 34 %, ORa : 1,93, IC à 95 % 1,88-1,98), en comparaison à Delta [56].

L'étude de Backer [57] a été réalisée aux Pays-Bas à partir des données nationales de surveillance. Au sein des contacts domestiques, l'intervalle sériel³ moyen était plus court de 0,2 à 0,6 jours pour les infections à Omicron BA.1 que pour les autres variants.

- L'intervalle sériel moyen de 3,5 jours (DS : 2,4 jours) pour les 164 paires de BA.1 au sein du foyer était significativement plus court que l'intervalle sériel moyen de 4,1 jours (DS : 2,8 jours) pour les 761 paires non infectées par Omicron au sein du foyer, $p = 0,0026$.
- Lorsque les informations concernant l'exposition étaient disponibles, la comparaison de 258 cas d'infection à Omicron BA.1 et de 255 cas d'infection non liée à Omicron montre que la durée moyenne d'incubation est de 3,2 jours (DS 2,2 jours) vs 4,4 jours (DS 2,5 jours)
- Les auteurs indiquent que des intervalles sériels plus courts ont été décrits par Kim D et Lee JJ [58,59] lors d'épidémies en Corée du Sud, soit 2,2 jours et 2,8 jours (1-2 j).

Lewnard et al. [60] ont analysé les données cliniques et épidémiologiques de cas d'infection par le SARS-CoV-2 au sein de la cohorte Kaiser Permanente de Californie du Sud du 30 novembre 2021 au 1^{er} janvier 2022, en utilisant l'absence de détection du gène S telle qu'évaluée par le test ThermoFisher TaqPath ComboKit comme indicateur de l'infection à Omicron. Les auteurs ont utilisé les modèles de risques proportionnels de Cox ajusté pour comparer les délais de toutes admissions à l'hôpital associées à l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires, l'admission en unité de soins intensifs (USI), le recours à la ventilation mécanique, la mortalité chez cas infectés par les variantes Omicron et Delta.

- Les durées d'hospitalisation des cas d'infection par Omicron (52 297) et Delta (16 982) ont été comparées. Parmi les cas testés en ambulatoire, les rapports de risque ajustés pour toute hospitalisation ultérieure et toute hospitalisation symptomatique associée à une infection par Omicron étaient de 0,48 (0,36-0,64) et 0,47 (0,35-0,62), respectivement.
- Les taux d'admission en soins intensifs et de mortalité après un test positif en ambulatoire étaient de 0,26 (0,10-0,73) et 0,09 (0,01-0,75) fois plus élevés pour les cas d'infection par Omicron vs Delta.
- Aucun cas d'infection par le variant Omicron n'a nécessité de ventilation mécanique, vs 11 cas d'infection par le variant Delta tout au long de la période de suivi ($p < 0,001$).

³ L'intervalle de série dans l'épidémiologie des maladies transmissibles correspond au temps entre des cas successifs dans une chaîne de transmission

- La durée médiane du séjour à l'hôpital était de 3,4 (2,8-4,1) jours plus courte en cas d'infection par Omicron vs Delta, reflétant une réduction de 69,6 % (64,0-74,5 %) de la durée du séjour à l'hôpital.
- Les auteurs concluent que pendant une période de circulation mixte des variants Delta et Omicron, les infections présumées par Omicron sont associées à une réduction substantielle des critères cliniques sévères et des durées d'hospitalisation plus courtes.

Kim et al. [61] rapportent les caractéristiques cliniques des 40 premiers cas d'infection confirmée par le variant Omicron diagnostiqués au *National Medical Center* de Corée du Sud, du 4 au 17 décembre 2021. Parmi ces cas, 42,5% étaient correctement vaccinés. Les principaux symptômes étaient l'odynophagie (25 %), la fièvre (20 %), les céphalées (15 %), la toux (12,5 %), l'expectoration (12,5 %), la rhinorrhée (10 %), les myalgies (5 %), la fatigue (2,5 %), la perte du goût ou de l'odorat (2,5 %). Dans 85 % des cas, il n'y avait pas d'atteinte radiologique pulmonaire.

Maisa A et al. [62] ont investigué les premiers cas d'infection par Omicron en France. Parmi ces derniers, 376/468 (89 %) cas étaient symptomatiques, 64 % avaient reçu deux doses de vaccin, et 7 % avaient reçu 3 doses. Sept cas ont été hospitalisés, aucun n'a nécessité d'hospitalisation en USI. Les principaux symptômes rapportés (277 patients) étaient : asthénie (n=158, 57 %), toux (n=143, 51,6 %), fièvre (n = 134, 48,3 %), céphalées (n=121, 43,6 %), myalgies (n=107, 38,6 %), odynophagie (n=88, 31,7 %), rhinorrhée (n=74, 26,7 %), sensation fébrile (n=3 512,6 %), agueusie (n=25,9 %), dyspnée (n=24, 8,6 %), anosmie (n=23, 8,3 %), nausées/vomissements (n=20, 7,2 %), diarrhée (n=17, 6 %), dyspnée (n=7, 2,5 %).

Au total, l'infection par Omicron est caractérisée par la persistance de l'ensemble des signes précédemment décrits au cours du Covid-19, mais avec une symptomatologie touchant davantage les voies respiratoires hautes, comme en témoignent la fréquence de la rhinorrhée et de l'odynophagie, et une moindre fréquence des atteintes des voies respiratoires basses (dyspnée) et de l'anosmie et dysgueusie/agueusie. Les populations analysées dans les études analysées ont une couverture vaccinale globalement satisfaisante (cf. tableaux 2a et 2b, et figure 2). Il n'y a pas de données disponibles permettant de distinguer les sous-lignages BA.1 et BA.2 du point de vue clinique.

Tableau 2a - Principaux symptômes rapportés au cours de l'infection par le variant Omicron
(Source HCSP mai 2022)

Symptômes	Cedro-Tanda A N = 350	Brandal LT N = 81	Mastrovito B N = 75	Kim MK N = 40	Younget al. N = 87
	Mexique	Norvège	France	Corée du Sud	Singapour
% vaccinés	66%	96%	100%	42,5%	2 doses : 81% (delta) 100% (omicron)
Éternuements	-	35 (43 %)	-	-	-
Rhinorrhée ou congestion nasale	159 (45 %)	63 (78 %)	- (42,6 %)	4 (10 %)	30 (35 %)
Perte d'odorat/anosmie	27 (7,7 %)	10 (12 %)	3 (5,6 %)	1 (2,5 %)	3 (3 %)
Perte de gout/agueusie	25 (7 %)	19 (23 %)	4 (7,4 %)	1 (2,5 %)	-
Toux	186 (53 %)	67 (83 %)	(38,9 %)	5 (12,5 %)	39 (45 %)
Voix rauque		-	-	-	-
Odynophagie	151 (43 %)	58 (72 %)	- (27,8 %)	10 (25 %)	40 (46 %)
Dyspnée	34 (9,7 %)	10 (12 %)	4 (7,4 %)	-	-
Anorexie		27 (33 %)	-	-	-
Nausée/ vomissements	11 (3 %)	-	-	-	-
Douleurs abdominales	21 (6 %)	5 (6 %)	-	-	-
Diarrhées	22 (6,2 %)	-	2 (3,7 %)	-	5 (6 %)
Fatigue		60 (74 %)	-	1 (2,5 %)	-
Céphalées	171 (49 %)	55 (68 %)	12 (22,2 %)	6 (15 %)	-
Myalgies	110 (31 %)	47 (58 %)	(25,9 %)	-	-
Fièvre	95 (27 %)	44 (54 %)	7 (13 %)	8 (20 %)	24 (28 %)
Asymptomatique	-	N=1	19 (25 %)	19 (47,5 %)	20 (23 %)

Tableau 2b - Principaux symptômes rapportés au cours de l'infection par le variant Omicron
(Source HCSP mai 2022)

Symptômes	CDC Team N = 43	Maisa et al. N = 277	Menni et al. N = 4990	Hajjo et al. N = 500
	États-Unis	France	Royaume Uni	Jordanie
% vaccinés	79%	2 doses : 64%	2 doses : 97% delta 13% Omicron 3 doses : 3% delta 87% Omicron	96%
Éternuements	-	-	3143 (63 %)	-
Rhinorrhée ou congestion nasale	22 (59 %)	74 (27 %)	3818 (77 %)	- (33 %)
Perte d'odorat/anosmie	3 (8 %)	23 (8 %)	- (~17 %)	-
Perte de gout/agueusie		25 (9 %)	-	(1 %)
Toux	33 (89 %)	143 (52 %)	2486 (50 %)	- (47 %)
Voix rauque	-	-	2145 (43 %)	- (9 %)
Odynophagie	-	88 (32 %)	3517 (71 %)	- (45 %)
Dyspnée	6 (16 %)	31 (11 %)	~5 %	-
Anorexie	-	-	~25 %	-
Nausée/ vomissements	8 (22 %)	20 (7 %)	~18 %	-
Douleurs abdominales	-	-	~18 %	-
Diarrhées	4 (11 %)	17 (6 %)	~19 %	-
Fatigue	24 (65 %)	158 (57 %)	-	- (32 %)
Céphalées	-	121 (44 %)	3729 (75 %)	- (13 %)
Myalgies	-	107 (39 %)	- (~30 %)	- (29 %)
Fièvre	14 (38 %)	169 (61 %)	- (~35 %)	- (48 %)
Asymptomatique	3 (7 %)	-	-	- (31 %)

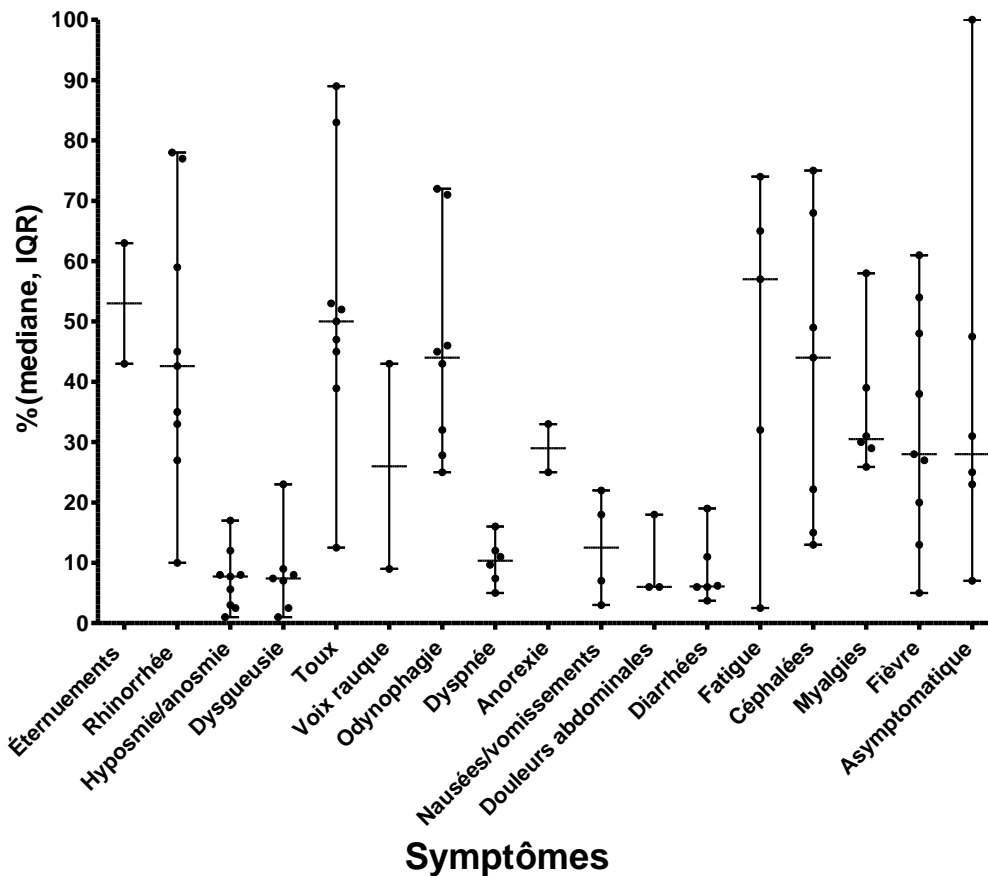


Figure 2. Fréquence des différents symptômes observés au cours de l'infection au variant Omicron à partir des études du tableau 1 (Source HCSP, mai 2022)

- **Cas particulier des femmes enceinte : Morbidité et mortalité maternelles, complications périnatales au cours de l'infection par le SARS CoV-2**

L'association de l'infection par le SARS CoV-2 avec les complications obstétricales et périnatales a été évaluée majoritairement en 2020 et 2021 lors de la circulation du virus historique « Wuhan » et du variant alpha.

Une étude de cohorte internationale (43 établissements de santé de 18 pays) qui s'est déroulée de mars 2020 à mars 2021 [63] présente les complications obstétricales maternelles et périnatales chez les femmes infectées par le SARS CoV-2 (N=569), par comparaison à un groupe de femmes enceintes négatives pour le SARS CoV-2.

- La fréquence d'accouchement par césarienne était associée à l'infection par SARS-CoV-2 (52,8 % dans le groupe infecté, 38,5 % dans le groupe non infecté), ainsi que les complications obstétricales (pré-éclampsie et éclampsie (15 % dans le groupe infecté-9,4 dans le groupe non infecté), diabète gestationnel (11,6 % dans le groupe infecté - 8,4 % dans le groupe non infecté). La fréquence d'accouchement prématuré (23,2 % dans le groupe infecté - 13,4 % dans le groupe non infecté et le petit poids de naissance de nouveau-nés (n= 586 enfants nés de mères positives pour le SARS-CoV-2, 1 535 enfants nés de mères non infectées). Les indications d'accouchement avant terme, l'accouchement par césarienne ont été associées à l'infection par SARS-CoV-2 (OR=2,4, 1,2-4,7).
- Chez les nouveau-nés, le taux d'infection à SARS-CoV-2 était corrélé à la durée d'exposition de l'enfant au virus *in utero* (OR=4,5 : 2,2-9,4, pour une durée d'exposition *in utero* au moins de 14 jours). Les enfants infectés à la naissance présentaient un plus grand risque d'admission en soins intensifs (33,5 % dans le groupe infecté, 10,8 dans le groupe non

infecté, de détresse respiratoire (10,2 % et 4,9 % dans le groupe infecté et non infecté) et de décès (3,6 % et 0,3 % dans le groupe infecté et non infecté), après ajustement sur la prématurité. En revanche, l'allaitement maternel, le contact « peau à peau » de la mère et de l'enfant n'étaient pas associés à un risque de transmission de l'infection au nouveau-né.

Une autre étude de cohorte rétrospective cas-contrôles, conduite dans 17 hôpitaux américains de mars à décembre 2020 [64], dans laquelle 2 352 femmes ayant accouché ont été testées positives pour le SARS-CoV-2 alors que 11 752 femmes également ayant accouché étaient négatives pour le SARS-CoV-2 a présenté l'association de l'infection par le SARS-CoV-2 avec la morbidité et la mortalité maternelle. La très grande majorité de ces femmes ont été testées positives au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse (80,1 % vs 17,6 % au cours du second trimestre ; 2,3 % au cours du 1^{er} trimestre.

- L'infection par le SARS-CoV-2 était significativement associée à une fréquence plus grande de complications maternelles (sévérité de l'infection, admission en services de soins critiques, hypertension gravidique, hémorragies du post-partum) et périnatales et de décès (n=5 chez les mères SARS-CoV-2, aucun décès chez les non infectées (13,4 % dans le groupe de mères infectées par le SARS-CoV-2, 9,2 % dans le groupe non infectés) soit un ORa=1,41 (1,23-1,61). Le risque d'accouchement par césarienne n'était pas différent suivant le statut d'infection par le SARS-CoV-2 par comparaison aux mères non infectées mais était supérieur si la femme avait un antécédent obstétrical par césarienne.
- Pour les 14 471 nouveau-nés (2 297 nés de mères infectées et 12 017 nés de mères non infectées), l'exposition au SARS-CoV-2 au cours de la grossesse était associée à un risque d'accouchement prématuré (17,7 % dans le groupe de mères infectées par le SARS-CoV-2, 14,1 % dans le groupe de mères non infectées). Chez les 1 323 nouveaux nés de mère infectés par le SARS-CoV-2 et testés pour le SARS-CoV-2, le taux d'infection a été de 1,2 % (0,6 – 1,8) avant leur sortie de l'hôpital.

La sévérité de l'infection n'est pas liée au terme de la grossesse bien que la majorité des diagnostics soit réalisée au cours du 3^{ème} trimestre : 90 % des femmes sont asymptomatiques et 10 % présentent des signes de gravité modérées à critiques (dyspnée, fièvre persistante > 39 °C, SpO2 < 93 % (forme sévère), signes critiques : ventilation mécanique, défaillance multiviscérale [65].

Peu de données sont disponibles sur les complications obstétricales et périnatales en fonction des variants du SARS-CoV-2.

Une étude prospective observationnelle conduite dans un seul centre à Dallas (États-Unis) a évalué la fréquence d'infections à SARS-CoV-2 au cours de la grossesse et suivant les variants, ainsi que le suivi infectieux chez les nouveau-nés de mères infectées [66].

- L'étude s'est déroulée sur 3 périodes : avant la circulation du variant Delta (17 juin 2020 au 26 juin 2021), au cours de la circulation du variant Delta (27 juin 2021 au 11 décembre 2021) et de celle d'Omicron (12 décembre 2021 au 26 janvier 2022). Au total, 2 641 infections au cours de la grossesse ont été relevées. Rapporté à la durée de suivi de chacune de ces périodes, le nombre d'infections a été plus important au cours de la circulation du variant Delta (n=431) et d'Omicron (n=912). Le risque de cas graves ou critiques (n=112 cas, 4,2 %) définis par le recours à l'oxygénothérapie (optiflow) ou ventilation mécanique était supérieur au cours de la période de circulation du variant Delta (n=51 dont 2 vaccinées), par comparaison à la période précédant la circulation de ce variant (N= 53 dont aucune femme vaccinée) (OR=2,93 (1,18-7,69) et très inférieur au cours de la circulation du variant Omicron (n=8 dont 2 femmes vaccinées) vs. la période précédant le variant Delta (OR=0,2 (0,05-0,83).
- Chez les nouveau-nés, le taux d'infection a été de 3,1 % (n=32 dont 29 nés de mères asymptomatiques) sans signes de gravité (diagnostic par PCR à partir de prélèvement nasal

réalisé dans les 24 à 48H après la naissance). La naissance a eu lieu dans les 4 semaines suivant le diagnostic maternel).

En conclusion, plusieurs études ont montré le risque de complications maternelles et obstétricales au cours de l'infection à SARS-CoV-2 sans que ces risques soient liés au terme de la grossesse bien que la majorité des diagnostics d'infection par le SARS-CoV-2 des femmes ait été réalisée au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.

Les complications obstétricales et post-natales sont également liées aux facteurs de risque de la femme en dehors de la grossesse, comme à ses antécédents obstétricaux.

La prédominance des variants Delta et Omicron était associée à une augmentation des infections par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse, la majorité survenant chez des personnes non vaccinées, comme ce qui a pu être observé dans la population générale.

Le risque de complications maternelles était accru au cours de la période de circulation du variant Delta par comparaison avec ce qui a été relevé durant la phase de circulation d'Omicron et ceci après ajustement selon le statut vaccinal. La majorité des infections néonatales précoces par SARS-CoV-2 sont survenues lorsqu'il s'agissait de mères non vaccinées atteintes d'une forme non grave de Covid-19. Les risques à long terme d'une infection néonatale précoce par le SARS-CoV-2 sont mal connus, en particulier du fait de la prédominance actuelle de circulation du variant Omicron BA.1.

Aucune donnée n'est disponible à notre connaissance sur l'association infection à SARS-CoV-2 et grossesse au cours de la circulation du variant Omicron BA.2.

Au total, les observations au cours de la grossesse semblent similaires à ce qui est observé en population générale, à l'exception de l'accouchement avant terme qui est une complication décrite quel que soit le variant (Wuhan, Alpha, Delta, Omicron BA.1).

- **Cas particulier chez l'enfant < 18 ans : signes cliniques et sévérité du variant Omicron**

En Afrique du Sud (province du Gauteng), dans une étude observationnelle multicentrique [67], il a été observé, durant la période où le variant Omicron était prédominant (31 octobre au 11 décembre 2021, 99 % des variants séquencés étaient des variants Omicron), que les nombres de cas et d'hospitalisations pédiatriques étaient plus élevés que lors des précédentes vagues causées par d'autres variants.

- Les hospitalisations concernaient particulièrement les jeunes enfants âgés de 0-4 ans. Une comorbidité était mentionnée chez 61 % des 138 enfants hospitalisés dont les caractéristiques étaient décrites. La durée d'hospitalisation était courte : 3,2 jours en moyenne (médiane 2 jours). Seuls 8 % des enfants avaient requis une admission dans une unité de surveillance continue ou de soins intensifs. Une oxygénothérapie avait été administrée dans seulement 20 % des cas.
- Les signes cliniques décrits chez 125 enfants infectés dans cette période étaient les suivants : fièvre 46 %, toux 40 %, vomissements 24 %, dyspnée 22 %, diarrhée 20 %, convulsions 20 %, céphalées 6 %, rash 3 %. Le taux important d'enfants ayant présenté des convulsions interroge, alors même que peu d'entre eux présentaient une comorbidité neurologique, et que les convulsions étaient plus rarement mentionnées dans les études précédentes [68]. La durée d'évolution des symptômes chez ces enfants sud-africains infectés était courte : 1,7 jour en moyenne (médiane 1 jour). Quatre d'entre eux (3 %) sont décédés.

En Afrique du Sud toujours, on dispose de données pédiatriques nationales [69], durant la période où le variant Omicron est devenu prédominant (1^{er} octobre – 6 décembre 2021). Globalement,

tous âges confondus, après contrôle des facteurs associés à la sévérité, la probabilité de forme sévère chez les patients hospitalisés était identique que le variant soit ou non identifié comme Omicron sur la période, mais elle était plus faible (aOR=0,3 [IC95 % : 0,2-0,5]) en comparaison avec les personnes antérieurement hospitalisées avec une infection par le variant Delta. En analyse multivariée, par comparaison avec la tranche des 19-24 ans prise comme référence, les enfants de moins de 5 ans étaient à risque plus élevé d'hospitalisation (aOR=9,3 [IC95 % : 5,2-16,8]), mais avaient un risque identique de forme grave (aOR=0,6 [IC95% : 0,1-4,0]).

Des données comparables ont été observées en Angleterre [56] [UK technical briefing 34]. Alors que le variant Omicron représentait plus de 90 % des isolements, et que, chez l'adulte, le risque d'hospitalisation était plus faible avec le variant Omicron qu'avec le variant Delta, le nombre d'enfants hospitalisés pour Covid-19 était multiplié par trois (de 40 à 120 / jour) entre décembre 2021 et janvier 2022. Les enfants âgés de moins de 5 ans, et surtout ceux âgés de moins d'un an étaient particulièrement concernés. Le motif d'hospitalisation était surtout des difficultés respiratoires. La majeure partie des enfants hospitalisés avait cependant une forme peu sévère.

La forte transmissibilité du variant Omicron, conjointement associée au moindre taux d'immunité (naturelle ou vaccinale) chez les jeunes enfants et au relâchement des mesures barrières notamment en milieu intra-familial, pourrait expliquer l'augmentation des hospitalisations observées, en lien avec une plus forte proportion d'enfants atteints symptomatiques dans la population générale. Il est également possible que certains enfants aient été diagnostiqués à l'occasion d'une hospitalisation pour une autre cause que le Covid-19, plutôt qu'en raison du Covid-19, notamment en cette période hivernale où d'autres virus circulent.

Aux États-Unis, les données sont plus controversées. Dans ce pays, le réseau COVID-NET collige les données de 99 comtés dans 14 états. Les données suivantes ont été rapportées pour les périodes de prédominance des variants Omicron (19 décembre 2021 - 28 février 2022) et Delta (27 juin - 18 décembre 2021), ainsi qu'avant le variant Delta (1^{er} mars 2020 - 26 juin 2021). Ainsi, chez les enfants de 0 à 4 ans [70], un pic d'hospitalisation à 14,5 / 100 000 / semaine a été atteint la semaine du 3 janvier 2022, soit 5 fois le pic observé avec le variant Delta (2,9 / 100 000 / semaine). La tendance était encore maximale chez les enfants de moins de 6 mois (68,1 vs 11,1 / 100 000 / semaine, RR = 6,1 [IC95 % : 3,9-10,0]), puis diminuait avec l'âge. Les enfants avec comorbidité représentaient 37 % de la cohorte. Certains enfants présentaient des co-infections avec le VRS (virus respiratoire syncytial), principalement les enfants âgés de moins de 6 mois, mais elles étaient moins fréquentes durant la période Omicron (7 % vs 20 %, p<0,001). La durée d'hospitalisation (1,5 vs 2 jours, p=0,002) et la proportion d'enfants admis en soins intensifs (21 % vs 27 %, p=0,02) étaient plus faibles durant la période Omicron.

Chez les enfants de 5 à 11 ans infectés [71], le pic d'hospitalisation hebdomadaire durant la période Omicron était 2,3 fois plus élevé que le pic observé durant la période Delta (2,8 vs 1,2 / 100 000 / semaine), et celui des admissions en USI 1,7 fois plus haut (1,2 vs. 0,7 / 100 000 / semaine).

- Durant la période Omicron, 19 % ont nécessité une admission en soins intensifs, dont 15 % sans maladie préexistante, et 5 % ont été ventilés. Durant cette période, les taux d'hospitalisation cumulés étaient 2,1 fois plus élevés chez les enfants non vaccinés que chez les enfants vaccinés (19,1 vs 9,2). Le motif d'hospitalisation était moins souvent des symptômes associés au Covid-19 durant la période Omicron (73 % vs 84 %, p< 0,01).
- Comme en Afrique du Sud, les troubles neurologiques étaient significativement plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans hospitalisés, durant la période Omicron par rapport à la période précédant la prédominance du variant Delta (33 % vs 21 %, p <0,01).
- Quelle que soit la période, le risque de forme sévère était plus élevé pour les enfants avec un diabète (aRR=2,5) ou une obésité (aRR=1,2), et moindre chez ceux ayant un asthme (aRR=0,8) ou une immunosuppression (aRR=0,7). Le risque de forme sévère était également moindre durant les périodes de prédominance de variant Delta (aRR=0,8) ou Omicron (aRR = 0,6), par rapport à la période précédant la prédominance de Delta.

Quelques données concernant les enfants âgés de 12 à 17 ans ont été rapportées par le même réseau sur une période de circulation du variant Omicron légèrement plus courte (19 décembre 2021 – 22 janvier 2022) [72]. On retrouve également une augmentation des taux d'hospitalisation hebdomadaire durant la période Omicron dans cette tranche d'âge (5,9 vs 1,7 /100 000 /semaine, soit un RR=3,5 [IC95 % : 2,5-5,0]). Chez ces adolescents, la proportion de vaccinés a augmenté entre les deux périodes (8,3 % puis 22,2 %), reflétant l'amélioration de la couverture vaccinale avec le temps.

Une importante cohorte d'enfants américains de moins de 5 ans a été analysée rétrospectivement [73]. A partir d'une base informatique anonymisée de plus de 90 millions de patients (28 % de la population américaine) dans 50 états, les données de 651 640 enfants de moins de 5 ans, sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, et infectés par le virus entre le 1^{er} septembre 2021 et le 31 janvier 2022, ont été analysées.

- Trois cohortes temporelles ont été comparées : Omicron (22 772 enfants infectés entre le 25 décembre 2021 et le 25 janvier 2022), Delta (66 692 enfants infectés entre le 1^{er} septembre et le 15 novembre 2021), et Delta 2 (10 496 enfants infectés entre le 16 et le 30 novembre 2021). Les cohortes étaient appariées sur les critères démographiques par un score de propension.
- L'incidence mensuelle des infections est restée stable de septembre à décembre 2021 (période où le variant Delta était prédominant) entre 1 et 1,5 cas / 1 000 personnes / jour, puis s'est rapidement élevée en décembre (émergence du variant Omicron), pour atteindre 8,6 cas / 1 000 personnes / jour dans la première moitié de janvier 2022 (variant Omicron prédominant). L'incidence était plus élevée chez les enfants âgés de 0 à 2 ans que chez ceux âgés de 3 à 4 ans.
- Le risque de forme grave était significativement plus faible dans la période où le variant Omicron était prédominant, par rapport à la période où le variant Delta était majoritaire : moins de consultations aux urgences (HR = 0,84 [IC95 % : 0,80-0,87]), d'hospitalisations (HR=0,66 [IC95 % : 0,58-0,74]), d'admissions en unité de soins intensifs (HR=0,35 [IC95 % : 0,25-0,51]), ou de nécessité de recours à une ventilation mécanique (HR=0,15 [IC95 % : 0,04-0,33]).

La même équipe selon la même méthodologie rapporte d'autres données dans un article non encore publié [74]. Il s'agit là encore d'une cohorte rétrospective de 577 938 patients tous âges confondus, ayant été infectés par le SARS-CoV-2 pour la première fois, entre le 1^{er} septembre et le 24 décembre 2021, et dont 14 054 ont été colligés pendant la période d'émergence du variant Omicron (15 au 24 décembre 2021).

- Les patients de moins de 18 ans représentaient 27,7 %. La cohorte Omicron a été appariée sur un score de propension, sur le même nombre de patients infectés durant la période où le variant Delta était prédominant (1^{er} septembre au 15 novembre 2021).
- Les données pédiatriques stratifiées par groupe d'âge (0-4 ans, 5-11 ans, 12-17 ans) montrent pour la période Omicron, une réduction des passages aux urgences (RR pour les 3 groupes d'âges : 0,19 [IC95 % : 0,14-0,25], 0,29 [IC95 % : 0,21-0,39], 0,16 [IC95 % : 0,11-0,24] respectivement), ainsi qu'une réduction des hospitalisations dans le groupe des 0-4 ans (RR=0,36 [IC95 % : 0,19-0,68]), mais pas dans les autres groupes d'âge (RR=0,53 [IC95 % : 0,25-1,13] et 0,63 [IC95 % : 0,33-1,19]).
- Pour les enfants de moins de 5 ans infectés, le taux de passage aux urgences (3,89 % vs 21,01 %) et le risque d'hospitalisation (0,96 % vs 2,65 %) étaient significativement inférieurs durant la période Omicron par rapport à la période Delta. Des résultats comparables étaient observés chez les patients adultes de la cohorte initiale.

Cette moindre gravité de l'infection par le variant Omicron chez les enfants a également été décrite dans une étude au Qatar [75], où deux cohortes de 985 enfants primo-infectés (variant Delta du 1^{er} juin au 6 novembre / variant Omicron du 1^{er} au 15 janvier 2022) ont été appariées *a posteriori* sur un score de propension basé sur l'âge, le genre, la nationalité et les comorbidités. Les

pourcentages de formes légères, modérées, sévères/critiques pour les variants Delta et Omicron étaient respectivement : 84,2 %, 15,7 % et 0,1 %, et 97,8 %, 2,2 % et 0 %. La différence était significative $p < 0,001$: l'aOR associé à une forme modérée, sévère ou critique avec le variant Omicron vs Delta était de 0,12 [IC95 % : 0,07-0,18]. Le risque de développer une maladie modérée ou grave/critique était moindre pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 18 ans vs les moins de 6 ans, aOR 0,47 [IC95 % 0,33-0,66] pour les 6-11 ans ; aOR 0,45 [IC 95 % 0,21-0,94] pour les 12 - < 18 ans.

Ainsi, pour les auteurs, l'infection par le variant Omicron est associée à une maladie de gravité moindre vs le variant Delta (taux d'hospitalisation, admission en USI, ventilation mécanique). La maladie est moins sévère pour la tranche d'âge 6 - < 18 ans vs < 6 ans.

Une étude de cas espagnole [76], rétrospective, s'est intéressée aux signes cliniques. Cent neuf enfants infectés par SARS-CoV-2 durant la période de prédominance du variant Omicron (20 décembre 2021 – 2 janvier 2022) ont été comparés à une série antérieure de 546 enfants infectés par le virus entre mars 2020 et octobre 2021 (autres variants prédominants). La fièvre (82,6 % vs 67,9 %), les céphalées (32,1 % vs 16,1 %), la diarrhée (21,1 % vs 13,7 %) et l'atteinte des voies respiratoires supérieures (67 % vs 37 %) étaient significativement plus fréquents. En revanche, un tableau de fièvre isolée (4,6 % vs 15,9 %), de pneumonie (0,9 % vs 7,2 %), ou un diagnostic chez un enfant asymptomatique (2,8 % vs 8,3 %) étaient significativement moins fréquents.

Plusieurs études américaines se sont particulièrement intéressées aux manifestations de détresse respiratoire haute (laryngo-trachéo-bronchite) chez l'enfant, en lien avec le variant Omicron. Soixante-quinze cas de croup (laryngo-trachéite) ont été rétrospectivement colligés dans un hôpital de Boston, Massachusetts, chez des enfants infectés par SARS-CoV-2, entre le 1^{er} mars 2020 et le 15 janvier 2022 [77]. Le nombre médian de cas hebdomadaires était de 11 [IQR : 2-17] durant la période Omicron contre 0 [IQR : 0-0] auparavant ($p < 0,001$), ce qui correspondait à 81 % des cas durant la période Omicron

Une étude plus large a utilisé les données d'un réseau national [78]. Une laryngo-trachéite apparaît plus fréquente chez les enfants < 19 ans hospitalisés, durant la période Omicron (26 décembre 2021-17 février 2022), par rapport à la période précédente (1^{er} mars 2020 - 25 décembre 2021) : 4,1 % vs 1,4 % ($p < 0,001$). Les enfants ayant ces manifestations étaient plus jeunes (2,1 vs 4,4 ans, $p < 0,001$) et présentaient moins souvent une forme sévère (<11 % vs 38,8 %, $p < 0,001$) durant la période Omicron.

Concernant le syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS ou MIS-C), on dispose de données nationales par SpF [79]. Du 2 mars 2020 au 27 mars 2022, 1 005 cas ont été rapportés, soit une incidence cumulée de 6,9 cas / 100 000 enfants de moins de 18 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 6-10 ans (402 cas, incidence cumulée de 9,7 / 100 000). Les admissions en USI et en unité de surveillance continue ont été de 39 % et 34 %. Il y a eu un décès. Le nombre de cas de PIMS a évolué par vagues avec une dernière vague à partir de début décembre 2021, un pic la deuxième semaine de janvier 2022, puis une décroissance à partir de la semaine 8 de 2022. Cette augmentation du nombre de PIMS est survenue alors que le variant Omicron avait commencé à circuler intensément à partir d'octobre 2021. Cependant, l'augmentation des PIMS a été moindre que ce que pouvait le faire penser l'augmentation du nombre de cas en pédiatrie. De plus, le décalage de 4 à 5 semaines entre le pic des infections et le pic des PIMS qui avait été noté lors des vagues précédentes, n'a pas été observé lors de la 5^{ème} vague à Omicron. Le pic des PIMS est en effet survenu une semaine avant le pic des hospitalisations en population générale et la décroissance a suivi celle des hospitalisations. Pour SpF : « *il n'est pas exclu que les formes cliniques des PIMS liées au variant Omicron se révèlent moins sévères* ».

Cette tendance semble également observée en temps réel sur les données nord-américaines [CDC] [80], même s'il faut être prudent, les notifications pouvant être retardées.

Au total.

Concernant les symptômes présentés par les enfants infectés, il n'a pas été retrouvé d'étude systématique comparant les infections par le variant Omicron aux infections par les variants antérieurs. Plusieurs études rapportent un taux de manifestations neurologiques (convulsions) plus élevé (des cas cliniques ont également été publiés). Les laryngo-trachéo-bronchites seraient également plus fréquentes avec Omicron.

Concernant les hospitalisations, les études rapportent un nombre élevé d'hospitalisations d'enfants avec Covid-19 durant la période de circulation d'Omicron, en particulier par comparaison aux populations adultes. Ceci est à mettre en perspective avec la forte transmissibilité connue du variant (sans augmentation de la gravité des infections), la moindre immunité (naturelle ou vaccinale) des enfants et le relâchement des mesures barrières notamment en milieu intra-familial.

Concernant la sévérité, les études rapportent une moindre gravité des formes de Covid-19 pédiatriques liées au variant Omicron. En particulier, le risque de PIMS (MIS-C) semble plus faible. L'ensemble de ces données est susceptible d'évoluer dans le temps, en particulier en cas d'émergence d'un nouveau variant ou sous-variant.

6. Sévérité des formes cliniques de Covid-19 en fonction des variants

La moindre gravité de l'infection par Omicron [81] peut être attribuée à des modifications du virus qui limitent sa capacité à se propager dans les poumons et, probablement, de manière plus importante contribuent au renforcement de l'immunité post infection et post vaccinale dans la population [82].

Cependant, chez les enfants, les infections à Omicron ont conduit à davantage d'hospitalisations que lors des précédentes vagues [56,83].

Selon la revue de Sigal A et al. [84], la mortalité liée à Omicron au Royaume-Uni serait deux fois moindre qu'avec le variant Delta. Durant la même période, en Afrique du Sud, le taux de létalité serait de 3,4 % pour l'infection par le variant Delta vs 1,9 % pour le variant Omicron, soit le double environ. Chez les enfants, la proportion de cas hospitalisé en Afrique du Sud a doublé pendant la vague Omicron vs Delta [67].

De plus, le pourcentage d'enfants de moins de 5 ans ventilés au Royaume-Uni est de 2,9 % au cours de la vague Omicron vs 5,1 % pour les autres vagues [84].

Fall A et al. [85] ont comparé l'issue clinique et les charges virales chez les personnes infectées pendant la co-circulation des variants Delta et Omicron, au cours d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective de fin novembre à fin décembre 2021. Le niveau des charges virales (cycle threshold : Ct), les niveaux d'IgG (immunoglobulines G) respiratoires et les données cliniques ont été obtenues et comparés selon les variants et en stratifiant selon le statut vaccinal.

- Les patients infectés par Omicron (N = 1 119) étaient plus fréquemment vaccinés par rapport aux patients infectés par Delta (N = 908), mais ont nécessité moins d'hospitalisation 3,5 % vs. 15,5 % (OR 0,33 IC95 % 0,21-0,52), moins d'admission en USI 0,9 % vs. 4,5 % (OR 0,38 IC95 % 0,17-0,87) et présentent une moindre mortalité liée à l'infection 0,3 % vs. 2,3 % (OR 0,26 IC95 % 0,06-1,02), quel que soit le statut vaccinal.
- L'âge est un facteur de risque significatif d'hospitalisation et de décès, en particulier au-delà de 65 ans et les comorbidités ayant un impact significatif sont la maladie rénale,

l'immunodépression, le diabète, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance coronarienne (tableau ci-dessous).

- La comparaison des Ct selon le variant considéré n'a pas montré de différence statistiquement significative quel que soit le statut vaccinal 18,7 (DS 4,7) pour Omicron vs 18,8 (DS 4,9) pour Delta.
- La présence de virus infectieux en culture cellulaire était réduite chez les patients infectés par le variant Delta ayant reçu un rappel par rapport aux autres patients vaccinés sans rappel et aux patients non vaccinés. Mais cela n'a pas été observé pour les patients infectés par le variant Omicron.

Tableau 3 - facteurs associés à des formes graves de Covid-19 d'après Fall A. et al.

	COVID Related Admission*	ICU Level Care	COVID related Death	Ct†
Omicron	0.34 (0.21-0.53)	0.39 (0.17-0.89)	0.22 (0.05-0.91)	0.07 (-0.59-0.72)
Vaccine Status†				
Unvaccinated/Partially Vaccinated	Reference	Reference	Reference	Reference
Fully vaccinated	0.30 (0.18-0.50)	0.42 (0.19-0.90)	0.17 (0.05-0.64)	-0.81 (-1.50-0.12)
Boosted	0.18 (0.08-0.38)	0.14 (0.04-0.51)	0.35 (0.09-1.37)	-0.47 (-1.64-0.71)
Symptomatic	5.26 (2.24-12.35)	1.02 (0.40-2.57)	0.22 (0.07-0.67)	0.38 (-0.83-1.58)
Gender				
Female	Reference	Reference	Reference	Reference
Male	1.32 (0.87-2.02)	1.69 (0.84-3.38)	3.43 (1.18-9.96)	0.37 (-0.26-1.01)
Age				
0-44	Reference	Reference	Reference	Reference
45-64	2.52 (1.49-4.28)	0.96 (0.39-2.35)	2.73 (0.54-13.89)	-0.33 (-1.22-0.56)
65+	6.16 (3.20-11.86)	0.64 (0.21-1.98)	20.15 (4.06-100.03)	0.07 (-1.30-1.43)
Race/Ethnicity**				
White	Reference	Reference	Reference	Reference
Black	1.15 (0.72-1.84)	0.63 (0.30-1.35)	1.22 (0.36-4.08)	1.12 (0.39-1.85)
Hispanic	0.94 (0.42-2.11)	0.43 (0.05-3.48)	1.57 (0.16-15.21)	-0.39 (-1.57-0.78)
Other	1.14 (0.54-2.39)	1.22 (0.36-4.14)	0.61 (0.07-5.51)	-0.67 (-1.69-0.34)
Comorbidities				
Hypertension	0.83 (0.49-1.41)	1.68 (0.64-4.39)	0.61 (0.16-2.33)	-0.63 (-1.54-0.28)
Pregnancy[‡]	2.14 (0.92-4.99)	0.73 (0.09-6.29)	-	-0.40 (-1.67-0.88)
Lung Disease	0.82 (0.51-1.33)	1.82 (0.90-3.68)	1.03 (0.35-3.00)	-0.37 (-1.11-0.37)
Kidney Disease	4.76 (2.77-8.19)	6.79 (2.63-17.51)	3.32 (0.85-13.05)	1.21 (-0.11-2.54)
Immunosuppression	2.78 (1.74-4.46)	1.06 (0.46-2.43)	1.74 (0.57-5.28)	1.02 (0.01-2.02)
Diabetes	2.35 (1.41-3.91)	2.13 (0.98-4.61)	3.22 (1.11-9.39)	1.17 (0.07-2.28)
Heart Failure	0.60 (0.28-1.30)	1.19 (0.46-3.08)	0.51 (0.13-2.03)	-1.14 (-3.02-0.75)
Atrial Fibrillation	3.41 (1.52-7.63)	1.86 (0.72-4.82)	1.34 (0.38-4.77)	0.07 (-2.00-2.15)
Smoker	0.93 (0.56-1.56)	0.64 (0.29-1.42)	0.56 (0.16-1.93)	1.06 (0.11-2.00)
Cerebrovascular Disease	0.88 (0.46-1.68)	1.04 (0.44-2.44)	0.36 (0.09-1.40)	-0.90 (-2.38-0.58)
Cancer	1.34 (0.84-2.15)	0.82 (0.38-1.74)	1.47 (0.51-4.27)	0.16 (-0.66-0.98)
Coronary Artery Disease	2.84 (1.68-4.82)	4.11 (1.64-10.31)	2.15 (0.65-7.17)	-0.56 (-1.78-0.66)
N	2027	2027	1890	1012

Table 4: Multivariable regression.

* Patients admitted without symptoms or whose primary reason for admission was not COVID were not counted as a COVID-related admission;

† Partially vaccinated were considered unvaccinated;

‡ Regression results (see methods).

** Race/Ethnicity separates out Hispanic as a separate group due to the higher noted incidence in this community.

Au total, ces résultats suggèrent que les patients infectés par Omicron développent moins souvent de forme grave de la maladie par rapport à Delta, mais qu'Omicron est associé à davantage d'infections chez les personnes entièrement vaccinées et ayant reçu un rappel, probablement en raison de l'échappement immunitaire.

Ulloa et al. [86] ont comparé (étude de cohorte rétrospective) les populations infectées par les variants Omicron et Delta à partir des bases de données publiques en Ontario (Canada). Du 6

décembre au 24 décembre 2021, tous les échantillons ont été testés. Pour les infections à Omicron, le risque d'hospitalisation/décès, d'admission en USI/décès était de HR 0,41 (IC95 % 0,30-0,55) et HR 0,19 (IC95 % 0,09-0,39) respectivement. Chez les patients non vaccinés, les risques d'hospitalisation/décès, d'admission en USI/décès étaient de HR 0,41 (IC95 % 0,26-0,64) et HR 0,31 (IC95 % 0,13-0,76) respectivement. Chez les patients vaccinés deux doses, les risques d'hospitalisation/décès, d'admission en USI/décès étaient de HR 0,44 (IC95 % 0,29-0,65) et HR 0,09 (IC95 % 0,02-0,38) respectivement.

Tableau 4 - facteurs de risque d'hospitalisation, d'admission en USI et de décès lors d'un Covid-19 (d'après Ulluo [86])

	Matched pairs, No. (%)	HR (95% CI) ^a		
		Hospitalization or death	ICU admission or death	Hospitalization or death, sensitivity analysis ^b
Total	9087 (100.0)	0.41 (0.30-0.55)	0.19 (0.09-0.39)	0.33 (0.19-0.56)
Stratified analyses				
Sex				
Female	4571 (50.3)	0.47 (0.31-0.73)	0.23 (0.07-0.74)	0.61 (0.29-1.29)
Male	4511 (49.6)	0.36 (0.24-0.54)	0.17 (0.07-0.43)	0.18 (0.08-0.41)
Age, y				
<60	8215 (90.4)	0.42 (0.25-0.70)	0.10 (0.01-0.78)	0.47 (0.21-1.05)
≥60	872 (9.6)	0.39 (0.28-0.57)	0.21 (0.10-0.46)	0.24 (0.11-0.51)
Vaccine doses				
0 doses	2823 (31.1)	0.41 (0.26-0.64)	0.31 (0.13-0.76)	0.21 (0.07-0.61)
2 doses	5032 (55.4)	0.44 (0.29-0.65)	0.09 (0.02-0.38)	0.40 (0.20-0.80)

Abbreviations: HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit.

^a All analyses based on proportional hazards models and presented as HRs. HRs of 1 indicate equal risk for Omicron relative to Delta, of less than 1 indicate reduced severity of Omicron, and of more than 1 indicate increased severity of Omicron.

^b Sensitivity analysis excludes Delta or Omicron cases with potential incidental SARS-CoV-2 findings (first positive specimen collection on the day of or the day prior to hospitalization).

Au total le risque d'hospitalisation est réduit lors de l'infection par Omicron vs Delta, cette donnée est cohérente avec d'autres publications [69,87].

Au Portugal, Peralta-Santos A et al. [88] ont comparé l'évolution des patients au sein d'une cohorte selon le variant BA.1 ou Delta. Au total, 15 978 patients âgés de 16 ans ou plus ont été inclus, 9397 infectés par Delta (B.1.617.2) et 6 581 infectés par Omicron (BA.1).

- Les pourcentages de patients hospitalisés étaient de 1,6 % (n=148) et de 0,2 % (n=16) pour Omicron et Delta respectivement.
- Les 26 décès sont survenus chez des patients infectés par Delta. Le risque relatif ajusté d'hospitalisation avec le variant Omicron (BA.1) vs Delta est de 0,25 (IC95 % 0,15-0,43).
- La durée moyenne du séjour était significativement plus courte de 4 jours (IC95 % -7,2 à 0,8) en cas d'infection par Omicron. Le risque de décès était de 0,14 (IC95 % 0,0011 - 1,12), soit une réduction du risque de décès de 86 %.

En France, Auvigne V et al. [89] ont réalisé une étude de cohorte rétrospective pour comparer les événements hospitaliers graves (admission en USI ou décès) en fonction du variant Omicron ou Delta. Les analyses ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le statut vaccinal, les comorbidités, la région de résidence.

- Du 6 décembre 2021 au 28 janvier 2022, 184 364 cas ont été inclus dont 931 ont présenté un événement grave (822 Delta, 109 Omicron). Le risque d'événement grave était significativement plus faible en cas d'infection par Omicron, HRc 0,13 (IC95 % ,011-0,16), p <0,001.
- Cette différence se réduit avec l'âge : HRa 0,11 (IC95 % 0,07-0,17) chez les 40-64 ans, et HRa 0,51 (IC95 % 0,26-1,01) chez les personnes de 80 ans et plus.

- Le risque d'événement grave est majoré par la présence de comorbidités à très haut risque (Cancers et hémopathies malignes sous chimiothérapie, maladie rénale sévère, dialyse chronique, transplantation d'organe solide et de cellules souches hématopoïétiques, plusieurs comorbidités chroniques avec au moins deux défaillances d'organe, certaines maladies rares à risque élevé d'infection, et le syndrome de Down) chez les 40-64 ans : HRa 4,18 (IC 95 % 2,88-6,06) ainsi que chez les hommes âgés de 40-64 ans HRa=2,29 (IC 95 % 1,83-2,86) et était plus élevée chez les non vaccinés que chez les primo-vaccinés HRa 6,90 (IC 95 % 5,26-9,05) de 40-64 ans). Une dose de rappel réduit le risque d'événement grave chez les personnes de plus de 80 ans infectés par Omicron HRa 0,27 (IC95 % 0,11-0,65).
- En analyse multivariée, la réduction des risques de Covid-19 grave du fait de la vaccination était indépendante du variant chez les personnes âgées de moins de 80 ans. Le risque était supérieur de 10,8 (IC95 % 5,1- 22,9) pour les non vaccinés vs les primo-vaccinés de 18-39 ans, supérieur de 6,9 (IC95 % 5,3-9,0) pour les 40-64 ans et de 2,2 (IC95 % 1,7-2,7) pour les 65-79 ans.
- Dans ces trois groupes d'âge, aucune réduction supplémentaire du risque n'a été associée à la dose de rappel. Chez les patients âgés de 80 ans et plus, infecté par Omicron, le risque de Covid-19 grave a été divisé par 3,7 (IC95 % 1,5-0,65) en cas de rappel par rapport à la primo-vaccination dans le groupe Omicron HRa 0,27 (IC95 % 0,11-0,65). Pour le groupe Delta, le rappel n'a pas été associé à une protection supplémentaire HRa 0,82 (IC 95 % 0,48-1,40).

Abdullah et al. [81] ont comparé dans une étude de cohorte rétrospective réalisée en Afrique du Sud, (ville de Tshwane) 466 patients hospitalisés pendant la vague Omicron à 3 962 patients hospitalisés pendant les autres vagues.

- Pour les infections à Omicron, les taux de décès étaient de 4,5 % vs 21,3 %, $p < 0,00001$ et les taux d'hospitalisation en USI étaient de 1 % vs 4,3 %, $p < 0,00001$. Les durées moyennes de séjour étaient de 4,0 j vs 8,8 jours $p < 0,00001$.

Leynard et al. [60] ont analysé 52 297 cas d'infection à Omicron et 16 982 cas à Delta. Les pourcentages d'hospitalisation pour Omicron et Delta étaient de 235/52 297 (0,5 %) et 22/52 297 (1,3 %) respectivement.

- Au sein des cas testés en ambulatoire, le risque d'hospitalisation pour toute cause d'hospitalisation pour symptômes liés à Omicron était de HRa 0,48 (IC95 % 0,36-0,64) et de HRa 0,47 (IC95 % 0,35-0,62), respectivement.
- Les taux d'admission en USI et de mortalité après un diagnostic positif d'infection à Omicron en ambulatoire étaient de 0,26 (IC95 % 0,10-0,73) et de 0,09 (IC95 % 0,01-0,75) en comparaison à Delta.
- Le recours à la ventilation mécanique n'a été nécessaire pour aucun des cas d'infection à Omicron vs 11 cas de Delta $p < 0,001$.
- La durée moyenne de séjour était réduite de 3,4 (2,8-4,1) jours pour Omicron vs Delta, soit une réduction de 69,6 % (64,0-74,5 %).

Wolter et al. [69] ont analysé du 1^{er} octobre 2021 au 6 décembre 2021 161 328 cas de Covid-19 reportés en Afrique du Sud. 38 282 cas ont été diagnostiqués par TaqPath PCR, dont 29 721 infections liées au variant Omicron et 1 412 non liées au variant Omicron.

- La proportion d'infections à Omicron a augmenté de 2/36 (3,2 %) en semaine 39 à 21 978/22 455 (97,9 %) en semaine 48.
- Après ajustement sur les facteurs d'hospitalisation, le risque d'admission pour les cas d'Omicron était réduit vs les infections liées à d'autres variants, soit 256/10 547 (2,4 %) vs 121/948 (12,8 %) ; ORa 0,2, IC95 % 0,1-0,3, $p < 0,001$.
- Après ajustement sur les facteurs de sévérité, le risque de maladie sévère était similaire pour les patients hospitalisés avec Omicron vs les autres variants, soit (42/204 (21 %) vs 45/113 (40 %) ; ORa 0,7, IC95 % 0,3-1,4).

- Les cas infectés par Omicron avaient un risque significativement plus faible de maladie sévère, soit 496/793 (62,5 %) vs 7/244 (23,4 %) ; ORa 0,3, (IC95 % 0,2–0,5), $p < 0,001$ en cas d'antécédent d'infection par Delta.
- Ainsi, ce travail suggère une réduction significative du risque d'hospitalisation en cas d'infection par Omicron vs une infection non due à Omicron diagnostiquée pendant la même période, et une réduction significative de maladie sévère en cas d'infection antérieure par le variant Delta, cette protection pouvant résulter d'une immunité conférée par l'infection par le variant delta.

L'étude de Nyberg [90] a été réalisée en Angleterre, du 29 novembre 2021 au 9 janvier 2022 ; 4 135 347 cas de Covid-19 ont été détectés, dont 37 % avec un variant identifié, et satisfaisant aux critères d'inclusion, soit 448 843 cas d'infection par le variant Delta et 1 067 859 cas d'infection par le variant Omicron. Les données individuelles des cas confirmés de Covid-19 ont été croisées avec les bases de données concernant le statut vaccinal, les consultations ou l'admission à l'hôpital, et la mortalité. Les analyses ont été stratifiées par date de diagnostic, tranches d'âge de 10 ans, ethnologie, région de résidence, statut vaccinal, et ajustées pour le sexe, la défavorisation, les antécédents d'infection, l'âge.

- En cas d'infection par Omicron vs Delta, le rapport de risque ajusté d'une consultation hospitalière (n'aboutissant pas nécessairement à une admission) était de HR 0,56 (IC à 95 % 0,54–0,58). De même, les risques relatifs pour l'admission à l'hôpital et le décès étaient de RR : 0,41 (IC à 95 % 0,39–0,43) et RR : 0,31 (IC à 95 % 0,26–0,37), respectivement.
- Le RR ajusté pour l'admission à l'hôpital était de 1,10 (0,85–1,42) chez les moins de 10 ans, diminuant à 0,25 (0,21–0,30) chez les 60–69 ans, et puis passant à 0,47 (0,40–0,56) chez les personnes âgées d'au moins 80 ans.
- Pour les deux variants, un antécédent d'infection entraîne une certaine protection contre le décès à la fois chez les vaccinés HR : 0,47 (IC95 % 0,32–0,68) et les non vaccinés HR 0,18 (IC95 % 0,06–0,57).
- Chez les vaccinés, un antécédent d'infection n'offrait aucune protection supplémentaire contre l'hospitalisation au-delà de celle fournie par la vaccination HR : 0,96 (IC95 % 0,88–1,04) ; Cependant, pour les non vaccinés, une infection antérieure était associée à une protection modérée HR : 0,55 (IC95 % 0,48–0,63).
- Le risque d'hospitalisation en cas d'infection par Omicron vs Delta était réduit chez les non vaccinés HR : 0,30 (IC95 % 0,28–0,32).
- Le rappel de vaccination avec un vaccin à ARNm était protecteur contre l'hospitalisation et le décès pour Covid-19 en cas d'infection par Omicron : RR pour l'hospitalisation 8–11 semaines après rappel vs non vacciné : 0,22 (IC95 % 0,20–0,24).
- Au total, le risque d'évolution défavorable est significativement inférieur pour Omicron vs Delta, mais âge dépendant, et le risque d'hospitalisation n'est pas différent chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

L'étude de cohorte rétrospective nord-américaine (États-Unis) de Wang L [91], reposant sur les bases de données issues des dossiers médicaux électroniques des patients a colligé 881 473 cas d'infection à SARS-CoV-2 entre le 1^{er} septembre 2021 et le 16 janvier 2022, dont 147 964 infections à Omicron (cohorte Omicron) et 633 581 infections à Delta pendant la phase Delta dominante (cohorte Delta) et 99 928 infections à Delta juste avant la vague d'Omicron (Cohorte Delta-2).

- L'incidence mensuelle de Covid-19 était de 0,5–0,7 cas/1 000/j lors de la vague Delta et de 3,8–5,2 cas/1000/j en vague Omicron. Les auteurs montrent, en cas d'infection par Omicron, une réduction significative du risque de consultation, d'hospitalisation, d'admission en USI, et de ventilation mécanique avec les RR à 0,70 (IC95 % 0,68–0,71), 0,58 (IC95 % 0,55–0,60), 0,47 (IC95 % 0,43–0,51) et 0,25 (IC95 % 0,20–0,31), respectivement.

Comparison of severe clinical outcomes in matched patients with COVID infections (Omicron vs. Delta)

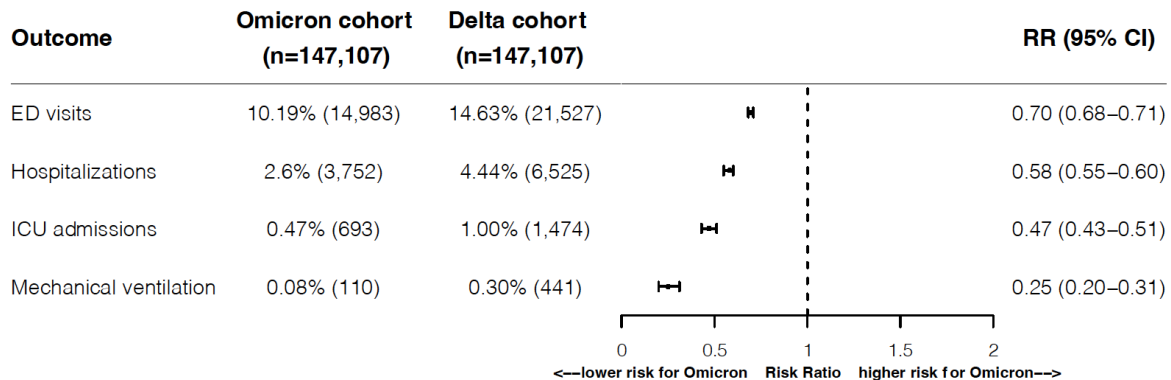


Figure 3 - comparaison des formes sévères de Covid-19 entre les infections par Omicron vs Delta (d'après Wang)

Sheikh et al. [92] ont réalisé une étude de cohorte rétrospective en Ecosse basée sur la plateforme de surveillance EAVE II (*Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19*) dans le but d'évaluer la sévérité de l'infection par Omicron vs Delta, et l'efficacité vaccinale des rappels contre les formes symptomatiques dans les 25 semaines et plus suivant la seconde dose de vaccin.

- Du 1^{er} novembre au 19 décembre 2021, 23 840 cas de Covid-19 étaient dus au variant Omicron ;
- Le taux de possible réinfection par Omicron était d'environ 10 fois supérieure en comparaison aux infections à Delta (1 800/23 840 (7,6 %) vs 948/126 511 (0,7 %) ; $p < 0,0001$;
- Le taux d'hospitalisation était significativement inférieur pour les infections par Omicron : 0,32 (IC95 % 0,19-0,52) ;
- Une troisième dose administrée 25 semaines ou plus après la seconde dose, est associée à une réduction du risque d'infection symptomatique par Omicron de 56 % (IC95 % 51-60). Cette réduction est de 57 % (52-62) chez les plus de 50 ans.

Maslo C et al. [93] ont comparé 3 vagues d'infections à SARS-CoV-2 survenues en Afrique du Sud (juin à août 2020 (virus ancestral), (novembre 2020 à Janvier 2021 (Beta), mai à septembre 2021 (Delta)) à la vague d'Omicron.

- La proportion de patients avec comorbidités hospitalisés a significativement diminué pendant la vague Omicron, et la proportion de patients avec détresse respiratoire était significativement inférieure durant la vague Omicron vs la vague Delta, 31,6 % vs 91,2 %, $p < 0,001$.
- La proportion de patients nécessitant une admission en USI 18,5 % vs 29,9 %, $p < 0,001$, une oxygénothérapie 17,6 % vs 74 % $p < 0,001$, une ventilation mécanique 17,6 % vs 74,0%, $p < 0,001$ était significativement réduite lors de la vague Omicron en comparaison à Delta.
- La durée médiane de séjour de 7-8 jours lors des vagues précédentes a diminué à 3 jours lors de la vague Omicron.
- Enfin, le taux de mortalité était significativement réduit pour Omicron vs Delta, 2,7 % vs 29,1 %, $p < 0,001$.

Modes MA et al. [55] ont réalisé une étude rétrospective portant sur la vague Delta (du 15 juillet au 23 septembre 2021) et la vague Omicron (du 21 décembre au 27 janvier 2022), à partir des dossiers électroniques des patients d'un seul hôpital de Los Angeles, Californie. Les caractéristiques cliniques et l'évolution des patients, sont décrites en fonction du statut vaccinal.

- Les adultes hospitalisés pendant la vague Omicron étaient davantage complètement vaccinés (39,6 % vs 25,1 % ; $p < 0,01$) et comportaient parmi eux moins de personnes non vaccinées (56,4 % vs 71,1 % ; $p < 0,01$). L'âge médian était plus élevé globalement et parmi les personnes non vaccinées (Omicron = 64 ans ; Delta = 54 ans ; $p < 0,01$), mais pas parmi les personnes ayant un schéma vaccinal complet. Cette présentation ne rend toutefois pas compte de la prévalence de la vaccination dans la population et donc de la réduction du risque amené par la vaccination.
- La proportion de patients admis en réanimation ou nécessitant une ventilation mécanique, ou décédés en cours d'hospitalisation était réduite pendant la vague Omicron en comparaison à la vague Delta : 16,8 % vs 23,3 % ; $p = 0,01$; 9,2 % vs 13,6 % ; $p = 0,03$; et 4,0 % vs 8,3 % ; $p = 0,01$, respectivement.
- Cependant, après stratification sur le statut vaccinal, les différences d'admission en USI et de recours à la ventilation mécanique n'étaient plus significatives. Moins d'adultes complètement vaccinés hospitalisés pendant la vague Omicron sont décédés pendant leur hospitalisation 3,4 % vs 10,6 % , $p = 0,02$. Parmi les adultes hospitalisés pendant la vague Omicron, l'augmentation de la vaccination était associée à une probabilité plus faible d'admission en USI ($p = 0,02$) et, chez les adultes âgés de 65 ans et plus, à une probabilité plus faible de décès pendant l'hospitalisation ($p = 0,04$). En début de vague Omicron (du 21 décembre au 2 janvier), 105/131 (80,2 %) patients hospitalisés étaient probablement admis pour Covid-19, et 26 (19,8 %) pour des motifs autres (non atteints de Covid-19). Ces patients hospitalisés pour d'autres causes étaient plus jeunes (âge médian de 38 ans vs 67 ans ; $p < 0,01$), avaient plus fréquemment reçu une dose de vaccin au moins (84,6 % vs 61,0 % ; $p = 0,02$), présentaient moins souvent des symptômes de Covid-19.
- Au sein des 105 patients hospitalisés pour Covid-19, 63,8 % présentaient des symptômes d'atteinte des voies respiratoires basses, 51,4 % avaient des anomalies radiologiques pulmonaires et 39,0 % souffraient d'hypoxémie.
- Parmi les adultes hospitalisés pendant la vague Omicron, la vaccination, en particulier la dose de rappel, était associée à une réduction du risque d'admission en USI et, chez les adultes âgés de 65 ans et plus, du risque de décès pendant l'hospitalisation. Une plus grande proportion d'adultes hospitalisés pendant la vague Omicron avait un schéma vaccinal complet.
- Pendant cette vague Omicron une réduction du risque d'admission en USI, de recours à la ventilation mécanique invasive, et de décès pendant l'hospitalisation a été observée vs la vague Delta.
- Cependant, après stratification sur le statut vaccinal la proportion de patients nécessitant une admission en USI et une ventilation mécanique invasive n'était pas significativement différente, ce qui suggère qu'une majeure partie de la moindre gravité de la maladie observée pendant la vague d'Omicron pourrait être due à l'immunité conférée par l'immunité vaccinale au niveau de la population.
- Ces résultats confirment l'importance de la poursuite de la vaccination contre le Covid-19, y compris les doses de rappel, pour atténuer le risque de maladie grave.

Iuliano et al. [94], du CDC aux États-Unis, ont comparé 3 périodes : du 19 décembre 2021 au 15 janvier 2022 (prédominance Omicron) à l'hiver précédent, du 1^{er} décembre 2020 au 28 février 2021 et du 15 juillet au 30 octobre 2021 (prédominance SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta).

- Pendant la période Omicron, un maximum de 20,6 % des lits d'hospitalisation occupés ont été utilisés pour des patients atteints de Covid-19, soit 3,4 et 7,2 points de pourcentage de plus que pendant les périodes hiver 2020-21 et Delta, respectivement.
- Cependant, l'utilisation des lits d'USI n'a pas augmenté dans les mêmes proportions : 30,4 % des lits des USI occupés étaient utilisés pour le Covid-19 pendant la période Omicron, soit

0,5 point de pourcentage de moins que pendant l'hiver 2020-21 et 1,2 point de pourcentage de plus que pendant la période Delta.

- Le rapport entre le nombre de visites de pointe aux urgences et le nombre de cas (rapport événement/cas) (87 pour 1 000 cas), les admissions à l'hôpital (27 pour 1 000 cas) et les décès (neuf pour 1 000 cas [décalés de 3 semaines]) au cours de la période Omicron étaient inférieurs à ceux observés au cours des périodes d'hiver 2020-21 (92, 68 et 16 respectivement) et Delta (167, 78 et 13 respectivement).
- En outre, parmi les patients hospitalisés pour Covid-19 dans 199 hôpitaux américains, la durée moyenne de séjour et les pourcentages de ceux qui ont été admis dans une unité de soins intensifs, qui ont reçu une ventilation mécanique invasive (VMI) et qui sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital étaient plus faibles pendant la période Omicron que pendant les périodes précédentes.
- Selon les auteurs, la gravité de la maladie Covid-19 semble être plus faible pendant la période Omicron que pendant les périodes précédentes de forte transmission, probablement en raison d'une couverture vaccinale plus élevée, qui réduit la gravité de la maladie, d'une virulence plus faible de la variante Omicron et d'une immunité acquise par l'infection.

L'étude de Wolter et al. [95] réalisée en Afrique du Sud, compare la gravité du Covid-19 selon le variant d'Omicron BA.1 vs BA.2. Les auteurs ont couplé les bases de données des cas de Covid-19, les données de laboratoire, et les données d'hospitalisation, au niveau national.

- En absence de détection du gène S (TaqPath Covid-19 PCR) les infections ont été considérées liées au variant BA.1, et au variant BA.2 en cas de détection positive.
- La gravité du Covid-19 a été évaluée à l'aide de modèles de régression logistique multivariés comparant les personnes infectées par les variants BA.1 et BA.2 diagnostiquées entre le 1^{er} décembre 2021 et le 20 janvier 2022. De la semaine 49 (à partir du 5 décembre 2021) à la semaine 4 (se terminant le 29 janvier 2022), la proportion d'infections à BA.2 est passée de 3 % (931/31 271) à 80 % (2 425/3 031). Les risques d'hospitalisation ne diffèrent pas pour les 2 variants : ORa 0,96, (IC95 % 0,85-1,09). Après ajustement sur les facteurs de gravité, les risques de maladie grave ne diffèrent pas pour les 2 variants : ORa 0,91, (IC95 % 0,68-1,22).
- Ces données suggèrent que même si BA.2 peut avoir un avantage sur BA.1, le profil clinique de la maladie reste similaire.

Une étude toute récente non revue par des pairs [96], réalisée dans 13 hôpitaux dans le Massachusetts (États-Unis) conclue que l'infection par le variant Omicron (B.1.1529) serait aussi mortelle que ce qui a été observé lors des vagues précédentes.

- Les auteurs ont confronté les données nationales de vaccination avec les données cliniques de qualité provenant des dossiers médicaux électroniques d'un système de santé important, comportant 13 hôpitaux, dans le Massachusetts, aux États-Unis. Ils ont réalisé une étude cas-témoin pondérée pour comparer les risques d'hospitalisation et de mortalité au cours des différentes vagues de SARS-CoV-2 chez plus de 130 000 patients atteints de Covid-19.
- Les taux non ajustés d'admission à l'hôpital et de mortalité semblaient être plus élevés lors des vagues antérieures (décembre 2020-février 2021 ; mars 2021-juin 2021 ; juillet 2021-novembre 2021 (Delta) vs décembre 2021-février 2022 (vague Omicron).
- Mais après ajustement sur les facteurs de confusion dont diverses données démographiques, les scores de comorbidité de Charlson et le statut vaccinal, les auteurs ont constaté que les risques d'hospitalisation et de mortalité étaient presque identiques entre les différentes périodes.
- Les nombres de cas étaient de 36 682, 10 281, 18 894 et 65 317 pour les 4 périodes respectivement.
- En comparaison à la vague liée au variant Omicron, le risque d'hospitalisation était plus faible durant l'hiver 2020-2021 (OR : 0,92 (IC95 % : 0,89 - 0,95), $p < 0,005$), similaire lors du printemps 2021 (OR : 1,10 (IC95 % : 0,99 - 1,21), $p = 0,06$) et lors des vagues d'Omicron et de Delta OR : 1,00 (IC95 % : 0,99 - 1,01), $p = 0,67$).

- Le risque de mortalité était très similaire durant l'hiver 2020-2021 OR : 1,00 (IC 95 % : 1,00 - 1,01), p = 0,4 et la vague Delta OR : 1,00 (IC95 % : 1,00 - 1,01), p = 0,08). Et en comparaison au printemps 2021, l'*odds ratio* ajusté était presque équivalent OR : 1,00 (IC 95 % : 1,00 - 1,01), p = 0,01)."
- Ainsi les auteurs suggèrent que la sévérité intrinsèque liée au variant Omicron pourrait-être comparable à celle des variants précédents.

Tableau 5 - Infections par le variant Omicron vs Delta : évaluation de la gravité (IC95 %)

	Hospitalisation	Admission en USI	Ventilation mécanique	Décès
Fall A USA	OR 0,34 (0,21-0,53) 45-64 ans : OR 2,52 (1,49-4,28) > 65 ans OR 6,16 (3,20-11,86) MR : OR 4,76 (2,77-8,19) ID : OR 2,78 (1,74-4,46) Diabète : OR 2,35 (1,41-3,91) IC: OR 2,84 (1,68-4,82)	OR 0,39 (0,17-0,89) 45-64 ans : OR 0,96 (0,39-2,35) > 65 ans OR 0,64 (0,21-1,98) MR : OR 6,79 (2,63-17,51) ID : OR 1,06 (0,46-2,43) Diabète : OR 2,13 (0,98-4,61) IC: OR 4,11 (1,64-10,31)		OR 0,22 (0,05-0,91) 45-64 ans OR 2,73 (0,54-13,89) > 65 ans OR 20,15 (4,06-100,03) MR : OR 3,32 (0,85-13,05) ID : OR 1,74 (0,57-5,28) Diabète : OR 3,22 (1,11-9,39) IC: OR 2,15 (0,65-7,17)
Ulloa AC Canada	Hospitalisation/décès : HR 0,41 (0,30-0,55)	Admission en USI/décès HR 0,19 (0,09-0,39)		
Peralta-santos A Portugal	HR 0,25 (0,15-0,43)			HR 0,14 (0,0011-1,12)
Abdullah F Afrique du Sud		1 % vs 4,3 %, p<0,00001		4,5 % vs 21,3 %, p < 0,00001
Lewnard JA USA	HRa 0,47 (0,35-0,62)	HRa 0,26 (IC95 % 0,10-0,73)		HRa 0,09 (0,01-0,75)
Wolter N Afrique du Sud	ORa 0,2, (0,1-0,3)	Maladie sévère ORa 0,3 (IC95 % 0,2-0,5)		
Nyberg T Angleterre	RR 0,41 (0,39-0,43) < 10 ans : RRa : 1,10 (0,85-1,42) 60-69 ans : RRa : 0,25 (0,21-0,30) > 80 ans : RRa : 0,47 (0,40-0,56)			RR 0,31 (0,26-0,37)
Wang L USA	RR 0,58 (0,55-0,60)	RR 0,47 (0,43-0,51)	RR 0,25 (0,20-0,31)	
Sheikh A Ecosse	OR 0,32 (0,19-0,52)			
Maslo C Afrique du Sud		18,5% vs 29,9%, p < 0,001		2,7 % vs 29,1 %, p<0,001
Modes ME USA		125/737 (16,8 %) vs 79/339 (23,3 %), p=0,001	68/737 (9,2 %) vs 46/339 (13,6 %), p=0,03	22/737 (4 %) vs 28/339 (8,3 %), p=0,001

MR : maladie rénale ; ID : immunosuppression ; IC : insuffisance coronarienne

Au total, les infections liées au variant Omicron BA.1, décrites au sein de populations relativement bien vaccinées, sont de moindre gravité que celles liées au variant Delta (tableau ci-dessus), avec réduction des consultations, des hospitalisations, des admissions en USI, de décès en rapport avec l'infection. Les durées d'hospitalisation sont également plus courtes.

Cependant, cette moindre gravité s'observe moins ou n'est pas observée chez les sujets âgés, et/ou en cas de comorbidités exposant à des formes sévères de Covid-19 et une étude non revue par des pairs indique que la gravité du Covid-19 liée au variant Omicron serait similaire à celle observée lors des vagues précédentes.

La vaccination (schéma vaccinal complet) protège des formes graves de Covid-19. La protection diminue avec le temps et un rappel est nécessaire. Ce rappel vaccinal est fondamental pour protéger des formes graves d'infection par le variant Omicron.

La vaccination (schéma vaccinal complet) montré son **intérêt** dans la prévention de la transmission de l'infection par Omicron à l'entourage en réduisant la durée de l'excrétion virale, même si l'efficacité est moindre que vis-vis d'autres variants.

Le HCSP considère les points suivants :

- une grande majorité de formes bénignes avec des symptômes de la sphère ORL ou respiratoire haute est due au variant Omicron.
- la tension hospitalière connaît une diminution significative avec une réduction des admissions en soins critiques et réanimation avec un cumul des 7 derniers jours (du 11 au 18 mai 2022) de 475 nouveaux patients hospitalisés en soins critiques, soit -26%, et 231 admission en réanimation, avec un total de 1 163 patients hospitalisés au 18 mai 2022.
- les patients hospitalisés en France actuellement le sont le plus souvent pour un autre diagnostic principal (671 nouveaux patients hospitalisés sur la même période de 7 jours avec un total de 17 958 patients hospitalisés au 18 mai 2022).
- les personnes non vaccinées sont plus à risque d'hospitalisation.
- le R effectif du sous variant BA.2 d'Omicron suit une diminution dynamique en dessous de 1.
- le taux apparent d'incidence de 500 cas/100 000 habitants dans la population générale, est probablement sous-estimée.
- la circulation du variant Omicron participe à l'immunité collective vis-à-vis des autres variants.
- la couverture vaccinale contre le Covid-19 est élevée en France avec un schéma de primo-vaccination complet (84 %) et encore insuffisante pour le rappel (environ 64 % de la population éligible a reçu un rappel).
- la vaccination est efficace contre les formes graves, y compris en cas d'infection par le variant Omicron.
- les mesures non pharmaceutiques contre le Covid-19, en place actuellement visent à protéger les personnes à risque de forme grave de Covid-19 (en raison d'une immunodépression, de comorbidités graves ou de situation de précarité) mais non à interrompre ou freiner la circulation du virus au sein de la population générale. En ce sens, certaines mesures administratives obligatoires pourraient être réévaluées ou levées.
- des mesures non pharmaceutiques plus contraignantes mais proportionnées pourraient être réinstaurées en cas d'émergence et de circulation d'un nouveau variant présentant une pathogénicité plus importante.
- une protection individuelle est conférée par le port d'un masque chirurgical ou grand public en tissu de catégorie 1 (UNS1).
- les établissements et lieux où des soins sont dispensés, sont susceptibles de rassembler des personnes infectées et en phase de contagiosité.
- les transports en commun sont un lieu possible de haute densité virale.

Recommandations du HCSP

1) Recommandations relatives aux définitions des cas et des personnes-contacts

- Dans le contexte
 - d'incidence élevée d'infection par le SARS-CoV-2 en France avec une fréquence importante de personnes infectées asymptomatiques, et de personnes ne connaissant pas leur positivité ou ne la déclarant pas (pas de confirmation de l'auto-test),
 - de moindre gravité des infections en population générale grâce à la vaccination,
 - et en l'absence de mesures systématisées dans les lieux publics, un très grand nombre de personnes ignorant être des contacts à risque d'infection par le SARS-CoV-2 .
- **Le HCSP souligne que la notion de personne-contact à risque, et de contact tracing ne se justifie plus,** et devrait être remplacée par des recommandations fortes destinées à protéger les personnes vulnérables, soit en raison d'un risque de forme clinique grave en cas d'infection, soit en raison de leur situation de précarité sociale.

- La définition de cas reste inchangée, à l'exception de la mise à jour des symptômes évocateurs de Covid-19.

2) Recommandations relatives aux mesures d'isolement des cas, de surveillance des contacts et en population générale

Le HCSP recommande, que :

Concernant le port d'un masque ou d'un appareil de protection respiratoire (APR) de type FFP2

- Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 en cas d'infection par le virus SARS-CoV-2 portent un APR de type FFP2 lors de la fréquentation d'établissements recevant du public (ERP) ou dans les transports en commun, en particulier dans les espaces clos à haute densité de personnes, sur avis médical.
- Les personnes fréquentant des personnes à risque de forme graves portent un masque de type chirurgical ou grand public en tissu de catégorie 1 (UNS1) en leur présence.
- Les professionnels de santé et les personnels médico-sociaux (professionnels de santé ou non) portent un masque de type chirurgical lors de leur exercice ou un APR de type FFP2 selon les recommandations en vigueur.
- Les personnes présentant des signes évocateurs de Covid-19 portent un masque chirurgical et se fassent tester sans délai.
- Les personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 portent un masque chirurgical lors de situations les mettant en contact avec d'autres personnes pendant 5 jours à partir du rendu de résultat du test positif.

Concernant la lecture des matrices décisionnelles ci-dessous (relatives à l'isolement des cas et à la surveillance des personnes contacts)

D'une façon générale,

- Interpréter les matrices décisionnelles ci-dessous en tenant compte des données épidémiologiques (en particulier l'absence d'émergence de nouveau variant préoccupant), et de la tension hospitalière.
- Passer d'une phase stratégique 5 (variant Omicron BA.1) aux phases 6 « intermédiaire » et 7 favorable (variant Omicron BA .2 principalement) de façon progressive (sur le plan temporel) et pédagogique (à destination de la population générale). Il est difficile d'anticiper les dates auxquelles on pourrait passer d'une phase (et donc d'une stratégie à l'autre) même si le HCSP est interrogé sur la période estivale à venir en cas de poursuite de la dynamique de baisse de la circulation virale et de la tension hospitalière et en l'absence d'émergence d'un nouveau variant préoccupant.
 - La phase 6 « intermédiaire » correspond à une situation épidémiologique avec une baisse évolutive des indicateurs (taux d'incidence, R effectif...), à des formes cliniques bénignes dans la population générale et un risque de forme grave chez les personnes vulnérables contrôlé par la vaccination et les traitements antiviraux ou les anticorps monoclonaux et une baisse significative des hospitalisations et de la tension en soins intensifs.
 - La phase 7 favorable correspond à une amélioration très significative des indicateurs et un retour à une vie normale, en levant les mesures non pharmaceutiques en population générale et en levant possiblement les mesures réglementaires.
 - La phase 7 défavorable correspond à l'émergence d'un sous-variant Omicron au comportement différent ou d'un nouveau variant avec évolution inquiétante des indicateurs et de la tension hospitalière, obligeant à un retour à des stratégies de contrôle plus contraignantes.

- Ne pas hésiter à anticiper le retour à une stratégie de contrôle (phase 4 pour les cas positifs et phases 2 ou 3 pour les contacts) de la diffusion virale en cas d'émergence de variant préoccupant.
- Maintenir le port du masque dans les transports en commun jusqu'à la fin de la phase 6 « intermédiaire » et en l'absence d'émergence de variant préoccupant.
- Proposer le port de masque (APR de type FFP2 sur avis médical ou masque chirurgical) aux personnes à risque de forme grave jusqu'à la fin de l'épidémie dans les espaces clos à forte densité de personnes.

Concernant les personnes positives au SARS-CoV-2 (matrice décisionnelle 1)

En phase 6 estivale 2022 « intermédiaire »

- Maintenir une période d'isolement de 5 jours pour les personnes infectées par le SARS-CoV-2 et symptomatiques, quel que soit le statut vaccinal de la personne assortie d'un test antigénique par auto-test négatif⁴. Lever la période d'isolement de 5 jours pour les personnes infectées par le SARS-CoV-2 et asymptomatiques⁵. Pendant une période de 5 jours et sous conditions de l'absence de survenue de symptômes, il est recommandé le respect strict du port d'un masque à usage médical, d'une hygiène des mains régulière, d'une distance physique en évitant les contacts rapprochés, notamment avec des personnes immunodéprimées ou à risque de forme grave ou non vaccinées.

En phase 7 estivale 2022

- **En cas d'évolution favorable de la situation :**
 - Lever les mesures d'isolement et des mesures barrières en dehors des règles d'hygiène de base (ex. hygiène des mains, aération des locaux en cas de forte densité de personnes).
- **En cas d'évolution défavorable** sur le plan épidémiologique, virologique, clinique avec situation de tension hospitalière, liée à l'émergence d'un nouveau variant ou sous-variant au comportement différent du variant Omicron BA.2 :
 - Revenir à une stratégie de surveillance et de contrôle telle que recommandée en phase 4 pour les cas positifs et les contacts, sans différence sur le statut vaccinal.

Concernant les contacts

En phase 6 « intermédiaire » et en phase 7 favorable :

- Lever la surveillance par auto-test antigénique des personnes contacts à J2 de l'annonce du contact en l'absence de symptômes, du fait de l'abandon de la notion de personnes-contact. En cas d'apparition de symptômes évocateurs de Covid-19, réaliser un test diagnostic.
- Maintenir les mesures barrières (port de masque à usage médical ou grand public en tissu de type UNS1, hygiène des mains, distance physique si possible) en cas de contact avec des personnes immunodéprimées ou à risque non vaccinées.

Concernant la population générale

En phases 6 « intermédiaire » et 7 favorable

- Ne plus réaliser d'auto-test lors de la visite d'une personne, d'un groupe de personne ou de la fréquentation d'un lieu public ou privé.
- Poursuivre le port d'un masque dans les transports en commun jusqu'au passage en phase 7 favorable.
- Chez les personnes à risque de forme grave, un APR de type FFP2 (validant les normes européennes) peut être proposé, sur avis médical et après apprentissage des conditions

⁴ du fait – que les personnes symptomatiques retirent leurs masques fréquemment pour se moucher, qu'elles éternuent et toussent, et peuvent ainsi infecter davantage de personnes

⁵ Du fait – qu'un grand nombre personnes asymptomatiques ignore leur positivité, que l'adhésion aux mesures barrières devient difficile dans un contexte de moindre tension des réanimations

de port et d'étanchéité au visage d'un tel masque, lors de la fréquentation de lieux clos à forte densité de personnes et en cas de poursuite de la circulation intense du virus. Cette recommandation vise à protéger les personnes portant le masque, dans des situations de forte densité de personnes sans masquage collectif.

- Maintenir une hygiène des mains par friction hydro-alcoolique régulière lors de la fréquentation d'établissements recevant du public (et un lavage des mains à l'eau et au savon au domicile) en pendant les phases estivales et au-delà (mesures d'hygiène de base).
- Poursuivre l'aération des pièces dès que possible en présence d'une forte densité de personnes dans un espace mal ventilé.

Ces stratégies sont actuellement indépendantes du statut vaccinal des personnes. Les doses de rappel vaccinal restent recommandées chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 en cas de poursuite de la circulation du virus. Les personnes à risque de formes graves doivent également bénéficier des traitements par anticorps monoclonaux ou antiviraux dans les indications retenues.

Matrice décisionnelle 1 relative aux mesures d'isolement des personnes infectées par le SARS-CoV-2

	Personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 Mesures d'isolement professionnel et social							
	Variant Delta	Omicron variant BA.1			Omicron variant BA.2			
	Phase 1 (Avant Nov. 2021)	Phase 2 (Décembre 2021)	Phase 3 (Janvier 2022)	Phase 4 (Février 2022)	Phase 5 (Mars/avril 2022)	Phase 6 Estivale	Phase 7 Estivale	
						« intermédiaire »	Favorable	Défavorable
Personnes avec un schéma vaccinal complet selon les recommandations en vigueur	Recommandations nationales avant l'émergence d'Omicron	<p>Raccourcissement de la durée d'isolement social et professionnel (du fait de l'émergence du variant Omicron / phase 1)</p> <p>5 jours pleins avec test antigénique naso-pharyngé négatif à J5 et en l'absence de signes cliniques d'infection depuis 48 heures</p>	<p>Dérogation exceptionnelle et transitoire de l'isolement social et professionnel pour les activités essentielles uniquement</p> <p>pour les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques sans signes cliniques respiratoires d'excrétion virale (toux, éternuements)</p>	<p>Raccourcissement de la durée d'isolement social et professionnel (du fait de l'émergence du variant Omicron / phase 1)</p> <p>5 jours pleins avec test antigénique naso-pharyngé négatif à J5 et en l'absence de signes cliniques d'infection depuis 48 heures</p> <p>Sans différence selon le statut vaccinal des personnes</p>		<p>Maintien de la période d'isolement pour les seules personnes symptomatiques pendant une période de 5 jours sans test à l'issue de la période</p> <p>Les personnes asymptomatiques doivent respecter les mesures barrières en évitant les contacts rapprochés avec des personnes immunodéprimées ou à risque non vaccinées</p>	<p>Levée de la période d'isolement et des mesures barrières pour toutes les personnes positives quel que soit le tableau clinique</p>	<p>Retour à une stratégie de contrôle de la diffusion d'un nouvel émergent (Phase 4)</p>

Matrice décisionnelle 2 relative aux mesures de surveillance des personnes contacts d'un cas positif et des personnes à risque de forme grave

		Personnes contact et personnes à risque de forme grave de Covid-19 (Population et professionnels) La quarantaine						
		Variant Delta	Variant Omicron BA.1			Variant Omicron BA.2		
		Phase 1 (Avant Novembre 2021)	Phase 2 (Décembre 2021)	Phase 3 (Janvier 2022)	Phase 4 (Février 2022)	Phase 5 (Mars/avril 2022)	Phase 6 Estivale « intermédiaire »	Phase 7 Estivale Favorable / Défavorable
Personnes avec un schéma vaccinal complet selon les recommandations en vigueur	Recommandations nationales avant l'émergence d'Omicron		<p>Mise en place d'une quarantaine du fait de l'émergence du variant Omicron avec dérogation pour activités essentielles uniquement</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 jours pleins à dater de J0 avec test RT-PCR négatif ou avec test antigénique nasopharyngé négatif - Devant l'apparition de symptômes évoquant une infection à SARS-CoV-2, réalisation d'un test antigénique de diagnostic <p><i>J0 étant le jour de la notification du contact avec une personne déclarée positive.</i></p>	<p>Suppression de la quarantaine</p> <p>Application stricte et impérative des mesures barrières, de la limitation des contacts sociaux, du télétravail si applicable</p>			<p>Maintien de la suppression de la quarantaine</p> <p>Application stricte et impérative des mesures barrières, de la limitation des contacts sociaux, du télétravail si applicable pour les personnes à risque de forme grave</p> <p>Suppression de la surveillance par auto test nasal sauf pour les personnes immunodéprimées et dans les collectivités de personnes à risque de forme grave (ex. personnes âgées, personnes avec handicap)</p>	<p>Retour à une stratégie de contrôle de la diffusion d'un nouvel émergent (Phases 2 ou 3)</p>
				Surveillance par auto test nasal à J0, J2 et J4	Surveillance par auto test nasal à J2 et J4	Surveillance par auto test nasal à J2		
Personnes incomplètement vaccinées ou non vaccinées			Spécificités pour les contacts hors ou au domicile					

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Rapport rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 15 juin 2022 par le président du HCSP

Références

1. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Estimating relative generation times and relative reproduction numbers of Omicron BA.1 and BA.2 with respect to Delta in Denmark [Internet]. medRxiv; 2022 mars [cité 16 mai 2022] p. 2022.03.02.22271767. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271767v1>
2. Mefsin Y, Chen D, Bond HS, Lin Y, Cheung JK, Wong JY, et al. Epidemiology of infections with SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant in Hong Kong, January-March 2022 [Internet]. medRxiv; 2022 avr [cité 16 mai 2022] p. 2022.04.07.22273595. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.07.22273595v1>
3. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households [Internet]. medRxiv; 2022 janv [cité 16 mai 2022] p. 2022.01.28.22270044. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1>
4. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar [Internet]. medRxiv; 2022 mars [cité 16 mai 2022] p. 2022.03.13.22272308. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.13.22272308v1>
5. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron BA.2 variant in England [Internet]. medRxiv; 2022 mars [cité 16 mai 2022] p. 2022.03.22.22272691. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.22.22272691v1>
6. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 20 avril 2020 relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=812>
7. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 29 octobre 2020 relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
8. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. Environ Res. juin 2022;209:112911.
9. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). The Lancet. avr 2021;397(10283):1459-69.
10. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, Ramsey KL, Armstrong C, Gean E, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. Ann Intern Med. avr 2022;175(4):547-55.
11. Rennert L, McMahan C. Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection in a University Student Population. Clinical Infectious Diseases. 1 mars 2022;74(4):719-22.
12. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. Science. 15 mars 2022;eabn4947.

13. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 31 mars 2022;386(13):1288-90.
14. Bastard J, Taisne B, Figoni J, Mailles A, Durand J, Fayad M, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Euro Surveill*. mars 2022;27(13).
15. Abrokwa SK, Müller SA, Méndez-Brito A, Hanefeld J, El Bcheraoui C. Recurrent SARS-CoV-2 infections and their potential risk to public health – a systematic review. *Hozbor DF, éditeur. PLoS ONE*. 9 déc 2021;16(12):e0261221.
16. Choudhary MC, Crain CR, Qiu X, Hanage W, Li JZ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Sequence Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Persistence and Reinfection. *Clin Infect Dis*. 29 janv 2022;74(2):237-45.
17. Dhillon RA, Qamar MA, Gilani JA, Irfan O, Waqar U, Sajid MI, et al. The mystery of COVID-19 reinfections: A global systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. déc 2021;72:103130.
18. Lo Muzio L, Ambosino M, Lo Muzio E, Quadri MFA. SARS-CoV-2 Reinfection Is a New Challenge for the Effectiveness of Global Vaccination Campaign: A Systematic Review of Cases Reported in Literature. *IJERPH*. 19 oct 2021;18(20):11001.
19. Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Ingham AC, Ng KL, Tang MHE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection [Internet]. *medRxiv*; 2022 févr [cité 22 avr 2022] p. 2022.02.19.22271112. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v1>
20. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Omicron infection just 20 days after Delta – the shortest known gap between infections [Internet]. *EurekAlert!* [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.eurekalert.org/news-releases/950144>
21. Yang Q, Saldi TK, Gonzales PK, Lasda E, Decker CJ, Tat KL, et al. Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 25 mai 2021;118(21):e21104547118.
22. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. janv 2021;2(1):e13-22.
23. Castillo MS, Khaoua H, Courtejoie N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance*. 21 avr 2022;27(16):2200250.
24. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Les appariements SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/les-appariements-si-vic-si-dep-et-vac-si>
25. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Au-delà de trois mois, la dose de rappel ne semble plus protéger contre les infections au Covid-19 chez les personnes de 40 ans ou plus, mais elle reste efficace contre les formes sévères et graves | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/au-dela-de-trois-mois-la-dose-de-rappel-ne-semble-plus-protoger-contre-les>

26. Haute Autorité de santé. Avis n° 2022.0016/AC/SESPEV du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'un deuxième rappel des vaccins contre la COVID-19 dans la stratégie vaccinale.
27. Ferdinands JM. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance – VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [cité 10 mai 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7107e2.htm>
28. Plumb ID. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19–Associated Hospitalization Among Adults with Previous SARS-CoV-2 Infection – United States, June 2021–February 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [cité 10 mai 2022];71. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/This report describes COVID-19 mRNA vaccination effectiveness in preventing COVID-19 hospitalizations among people previously infected](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/This%20report%20describes%20COVID-19%20mRNA%20vaccination%20effectiveness%20in%20preventing%20COVID-19%20hospitalizations%20among%20people%20previously%20infected).
29. UK, Health security agency. COVID-19 vaccine surveillance report - week 10. :58.
30. Powell AA, Kirsebom F, Stowe J, McOwat K, Saliba V, Ramsay ME, et al. Effectiveness of BNT162b2 against COVID-19 in adolescents. Lancet Infect Dis. mai 2022;22(5):581-3.
31. EMA. ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>
32. Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe Covid-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron [Internet]. medRxiv; 2022 mars [cité 10 mai 2022] p. 2022.03.11.22272140. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.11.22272140v1>
33. Šmíd M, Berec L, Májek O, Pavlík T, Jarkovský J, Weiner J, et al. Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2 [Internet]. medRxiv; 2022 févr [cité 10 mai 2022] p. 2022.02.24.22271396. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.24.22271396v1>
34. Hansen C, Schelde A, Moustsen-Helm I, Embor HD, Eriksen R, Stegger M, et al. Vaccine effectiveness against infection and COVID-19-associated hospitalisation with the Omicron (B.1.1.529) variant after vaccination with the BNT162b2 or mRNA-1273 vaccine: A nationwide Danish cohort study [Internet]. In Review; 2022 mars [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1486018/v1>
35. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672-5.
36. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.
37. Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, Martinez Murillo PA, Torriani G, Pigny F, et al. Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series. mSphere. 11 nov 2020;5(6):e00827-20.
38. Marc A, Kerioui M, Blanquart F, Bertrand J, Mitjà O, Corbacho-Monné M, et al. Quantifying the relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness. Elife. 27 sept 2021;10:e69302.

39. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 9 juill 2021;373(6551):eabi5273.
40. Mostaghimi D, Valdez CN, Larson HT, Kalinich CC, Iwasaki A. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. févr 2022;22(2):e52-8.
41. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*. 19 août 2021;385(8):759-60.
42. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med*. 24 févr 2022;386(8):744-56.
43. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance*. 13 août 2020;25(32):2001483.
44. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2. *Nat Med [Internet]*. 8 avr 2022 [cité 10 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01816-0>
45. Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, de Anda-Jauregui G, Garnica-López D, Alfaro-Mora Y, Sánchez-Xochipa S, et al. Early Genomic, Epidemiological, and Clinical Description of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico City. *Viruses*. 6 mars 2022;14(3):545.
46. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. déc 2021;26(50).
47. Mastrovito B, Naimi C, Kouam L, Naudot X, Fournier L, Spaccaferri G, et al. Investigation of outbreak cases infected with the SARS-CoV-2 B.1.640 variant in a fully vaccinated elderly population, Normandy, France, November to December 2021. *Euro Surveill*. févr 2022;27(6).
48. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 déc 2021;70(5152):1782-4.
49. Li A, Maier A, Carter M, Guan TH. Omicron and S-gene target failure cases in the highest COVID-19 case rate region in Canada-December 2021. *J Med Virol*. mai 2022;94(5):1784-6.
50. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 23 avr 2022;399(10335):1618-24.
51. Vihta KD, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom [Internet]. medRxiv; 2022 févr [cité 27 avr 2022] p. 2022.01.18.22269082. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.18.22269082v2>
52. Maaroufi H. The N764K and N856K mutations in SARS-CoV-2 Omicron BA.1 S protein generate potential cleavage sites for SKI-1/S1P protease [Internet]. bioRxiv; 2022 janv [cité 27 avr 2022] p. 2022.01.21.477298. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.21.477298v2>

53. Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, Ng KC, Ching RHH, Lai KL, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. mars 2022;603(7902):715-20.
54. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. mars 2022;603(7902):706-14.
55. Modes ME, Directo MP, Melgar M, Johnson LR, Yang H, Chaudhary P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - One Hospital, California, July 15-September 23, 2021, and December 21, 2021-January 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 11 févr 2022;71(6):217-23.
56. UK. Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England [Internet]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf
57. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, Veldhuijzen IK, van Maarseveen N, Vermaas K, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. *Euro Surveill*. févr 2022;27(6).
58. Kim D, Jo J, Lim JS, Ryu S. Serial interval and basic reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Korea [Internet]. medRxiv; 2021 déc [cité 27 avr 2022] p. 2021.12.25.21268301. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.25.21268301v1>
59. Lee JJ, Choe YJ, Jeong H, Kim M, Kim S, Yoo H, et al. Importation and Transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant of Concern in Korea, November 2021. *J Korean Med Sci*. 27 déc 2021;36(50):e346.
60. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California [Internet]. medRxiv; 2022 mars [cité 27 avr 2022] p. 2022.01.11.22269045. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v2>
61. Kim MK, Lee B, Choi YY, Um J, Lee KS, Sung HK, et al. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea. *J Korean Med Sci*. 17 janv 2022;37(3):e31.
62. Maisa A, Spacciferri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, et al. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. *Infect Dis Now*. 12 févr 2022;S2666-9919(22)00036-7.
63. Giuliani F, Oros D, Gunier RB, Deantoni S, Rauch S, Casale R, et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 19 avr 2022;S0002-9378(22)00291-5.
64. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. *JAMA*. 22 févr 2022;327(8):748.
65. Schell RC, Macias DA, Garner WH, White AM, McIntire DD, Adhikari EH. Impact of trimester of infection on COVID-19 disease progression in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. janv 2022;226(1):S4-5.

66. Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA*. 19 avr 2022;327(15):1500-2.
67. Cloete J, Kruger A, Masha M, du Plessis NM, Mawela D, Tshukudu M, et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. mai 2022;6(5):294-302.
68. Belay E, Godfred-Cato S. SARS-CoV-2 spread and hospitalisations in paediatric patients during the omicron surge - PubMed [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35189084/>
69. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*. 29 janv 2022;399(10323):437-46.
70. Marks K, Whitaker M, Agathis N, et al. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morbidity and mortality weekly report [Internet]*. 18 mars 2022 [cité 10 mai 2022];71(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35298458/>
71. Shi D, Whitaker M, Marks, K. Hospitalizations of Children Aged 5-11 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022 - PubMed [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35446827/>
72. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 18 févr 2022;71(7):271-8.
73. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA Pediatr [Internet]*. 1 avr 2022 [cité 10 mai 2022]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2790793>
74. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2022 janv* [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.30.21268495>
75. Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. COVID-19 Disease Severity in Children Infected with the Omicron Variant. *Clinical Infectious Diseases*. 11 avr 2022;ciac275.
76. Tagarro A, Coya O, Pérez-Villena A. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain - PubMed [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333818/>
77. Brewster RCL, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A, et al. COVID-19-Associated Croup in Children. *Pediatrics [Internet]*. 8 mars 2022 [cité 10 mai 2022]; Disponible sur: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/doi/10.1542/peds.2022-056492/185378/COVID-19-Associated-Croup-in-Children>
78. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Sanchez-Pinto LN, Haendel MA, Moffitt R, et al. Acute Upper Airway Disease in Children With the Omicron (B.1.1.529) Variant of SARS-CoV-2 — **A Report From the US National COVID Cohort Collaborative**. *JAMA Pediatr [Internet]*. 15 avr 2022 [cité

- 10 mai 2022]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2791278>
79. Santé publique France. Surveillance nationale des cas de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) [Internet]. Disponible sur: [https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims#:~:text=en%20juin%202020.-,R%C3%A9sultats%20cl%C3%A9s,%25\)%20ont%20concern%C3%A9%20des%20filles.](https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims#:~:text=en%20juin%202020.-,R%C3%A9sultats%20cl%C3%A9s,%25)%20ont%20concern%C3%A9%20des%20filles.)
 80. Centers for disease control and prevention. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
 81. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis.* mars 2022;116:38-42.
 82. Sigal A. Milder disease with Omicron: is it the virus or the pre-existing immunity? *Nat Rev Immunol.* févr 2022;22(2):69-71.
 83. New York State, department of health. Pediatric COVID-19 update: January 7, 2022 [Internet]. Disponible sur: https://www.health.ny.gov/press/releases/2022/docs/pediatric_covid-19_hospitalization_report.pdf
 84. Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol.* 12 avr 2022;
 85. Fall A, Eldesouki RE, Sachithanandham J, Morris CP, Norton JM, Gaston DC, et al. The displacement of the SARS-CoV-2 variant Delta with Omicron: An investigation of hospital admissions and upper respiratory viral loads. *EBioMedicine.* 20 avr 2022;79:104008.
 86. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *JAMA.* 5 avr 2022;327(13):1286.
 87. Ferguson N, Ghani A, Hinsley W, Volz E, Team O behalf of the ICC 19 R. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Internet]. 2021 déc [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/93035>
 88. Peralta-Santos A, Rodrigues EF, Moreno J, Ricoca V, Casaca P, Fernandes E, et al. Omicron (BA.1) SARS-CoV-2 variant is associated with reduced risk of hospitalization and length of stay compared with Delta (B.1.617.2) [Internet]. medRxiv; 2022 janv [cité 2 mai 2022] p. 2022.01.20.22269406. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.20.22269406v2>
 89. Auvigne V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Tamandjou C, et al. Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021 – January 2022: a retrospective, population-based, matched cohort study [Internet]. *Epidemiology;* 2022 févr [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.02.22269952>
 90. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2 avr 2022;399(10332):1303-12.

91. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. COVID infection rates, clinical outcomes, and racial/ethnic and gender disparities before and after Omicron emerged in the US [Internet]. medRxiv; 2022 févr [cité 28 avr 2022] p. 2022.02.21.22271300. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.21.22271300v1>
92. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C, Simpson CR, et al. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a national cohort study with nested test-negative design. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 22 avr 2022 [cité 28 avr 2022];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00141-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00141-4/fulltext)
93. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA. 8 févr 2022;327(6):583.
94. Iuliano AD. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods – United States, December 2020–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e4.htm>
95. Wolter N, Jassat W, Group DG author, Gottberg A von, Cohen C. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa [Internet]. medRxiv; 2022 févr [cité 2 mai 2022] p. 2022.02.17.22271030. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.17.22271030v1>
96. Strasser Z, Hadavand A, Murphy S, Estiri H. SARS-CoV-2 Omicron Variant is as Deadly as Previous Waves After Adjusting for Vaccinations, Demographics, and Comorbidities [Internet]. In Review; 2022 mai [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1601788/v1>

Annexe 1

De : EMERY, Grégory (DGS) <gregory.emery@sante.gouv.fr>

Envoyé : jeudi 7 avril 2022 19:15

À : CHAUVIN, Franck ; HCSP-SECR-GENERAL

Objet : SAISINE - Actualisation de la définition de cas et de contacts à risques et de la conduite à tenir dans un contexte d'anticipation de la saison estivale

Monsieur le Président, Cher Franck,

A des fins d'anticipation de la saison estivale, je souhaiterais disposer de votre avis sur les adaptations à apporter aux définitions de cas et de contact à risque pour la COVID-19 et aux conduites à tenir qui leur sont associées

1. S'agissant de la définition de cas et de contact à risque, je souhaiterais notamment disposer d'éléments relatifs à la nature des mesures considérées comme des protections efficaces (selon le port du masque par le cas et/ou le contact, le type de masque porté par le cas et/ou le contact, la distanciation entre le cas et le contact, la durée du contact à risque etc.). Cette analyse devra s'effectuer au regard des dernières avancées scientifiques et du recul dont nous disposons actuellement concernant l'efficacité vaccinale. Elle s'appuiera naturellement sur les travaux menés par SPF sur le sujet. Par ailleurs, je souhaiterais que vous indiquiez si, au regard des données actuellement disponibles, il convient de réduire le délai de 2 mois pris en compte pour définir la réinfection. Je souhaite également que vous puissiez actualiser la liste des symptômes devant conduire à évoquer une infection au SARS-CoV-2 compte tenu des caractéristiques du variant Omicron et de ses sous-lignages, en les distinguant si nécessaire entre enfants et adultes, et selon le schéma vaccinal considéré.
2. S'agissant des conduites à tenir qui leur sont associées, dans les suites de votre avis du 31 décembre 2021, actualisé par avis le 11 février et précisé par courrier le 12 mars, je souhaite disposer de vos recommandations sur la nécessité ou non de les actualiser.

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations pour le 29 avril 2022.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je te remercie d'avance pour l'engagement des membres du HCSP et te prie d'agréer, Monsieur le Président, cher Franck, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés,

Dr Grégory EMERY
Directeur général adjoint de la santé
Ministère des solidarités et de la santé
14, avenue Duquesne — 75007 Paris

Annexe 2 : composition du groupe de travail du HCSP

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, CSMC

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, Copilote du GT

Jean François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP, Pilote du Gt

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Élisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus respiratoires (dont la grippe)

Personnes auditionnées

Sibylle BERNARD STOECKLIN, Santé publique France

Isabelle PARENT, Santé publique France

Alexandra MAILLES, Santé publique France

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 15 juin 2022 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr