

Impact de la décroissance de l'immunité et du rappel vaccinal sur l'épidémie COVID-19 et son contrôle en France métropolitaine durant l'automne-hiver 2021-2022

29 novembre 2021

Paolo Bosetti^{1*}, Cécile Tran Kiem^{1*}, Alessio Andronico¹, Juliette Paireau^{1,2}, Simon Cauchemez¹

¹ Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Université de Paris, CNRS UMR2000; ² Santé Publique France

*: contribution égale

Correspondance: simon.cauchemez@pasteur.fr

AVERTISSEMENTS: Ces scénarios sont faits sur la base de données incomplètes et d'hypothèses incertaines. La propagation du virus SARS-CoV-2 est difficile à anticiper; et la dynamique de l'épidémie peut changer rapidement. Les trajectoires décrites dépendent des hypothèses faites; si les hypothèses ne se réalisent pas, la dynamique observée pourra être différente des projections.

Résumé

- **Objectif et méthode** : Nous utilisons un modèle mathématique pour évaluer comment la décroissance de l'immunité et le rappel vaccinal pourraient impacter l'épidémie de COVID-19 et son contrôle dans les mois qui viennent en France métropolitaine.
- **Hypothèses et scénarios** :
 - *Efficacité vaccinale (2 doses et rappel)* : Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale (2 doses) contre l'infection passe de 80% à 50% après 6 mois en moyenne alors que l'efficacité vaccinale (2 doses) contre l'hospitalisation passe de 95% à 85% après 6 mois en moyenne. Après une dose de rappel, l'efficacité vaccinale contre l'infection augmente à 95% (85% après 6 mois en moyenne) et l'efficacité contre l'hospitalisation repasse à 95%. Plusieurs études de sensibilité sont réalisées.
 - *Distribution de la dose de rappel* : Nous considérons des stratégies de distribution des doses de rappel ciblant les personnes ayant reçu leur deuxième dose il y a au moins 4, 5 (scénario de référence) ou 6 mois et âgées de 65+, 50+ ou 18+. Parmi les personnes éligibles à la dose de rappel, dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que 80% des 50+ et 50% des 18-49 ans acceptent la dose de rappel (adhésion). Nous explorons des scénarios où au maximum 200 000, 400 000 (scénario de référence) et 600 000 doses peuvent être distribuées par jour.
 - *Dynamique de transmission, changement des comportements et/ou mesures de contrôle, saisonnalité* : Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que, face à la croissance rapide de l'épidémie observée en novembre, les Français vont renforcer les comportements protecteurs (par exemple respect des gestes barrières et du port du masque, télétravail, réduction des contacts), conduisant à une diminution du nombre de reproduction R_0 de 10% à compter du 1^{er} Décembre. Nous présentons également des scénarios où les taux de transmission vont rester inchangés ou vont

diminuer de 20% à compter du 1er décembre. Tous ces scénarios prennent en compte l'effet du refroidissement des températures, avec une amplitude des taux de transmission entre l'été et l'hiver estimée à 33%.

- **Résultats et discussion :**

- *Incertitudes:* Les projections sont sensibles aux hypothèses faites sur les taux de transmission et l'efficacité vaccinale, ainsi que les stratégies de distribution des doses de rappel. En particulier, de petits changements d'hypothèses concernant l'évolution des taux de transmission dans les semaines qui viennent ont un impact important sur la taille du pic des hospitalisations, indiquant qu'il n'est pas possible d'estimer avec précision cette quantité. Ces modélisations permettent néanmoins de comparer l'impact relatif de différentes stratégies de distribution des rappels par rapport à un scénario sans rappel.
- *Impact du rappel :*
 - Dans le scénario de référence avec 400 000 doses distribuées par jour et un délai de 5 mois entre la distribution de la deuxième dose et de la dose de rappel, le pic des hospitalisations est réduit de 20%, 33% et 44% si le rappel cible les 65+, les 50+ et les 18+.
 - L'impact du rappel est plus important si les taux de transmission sont plus élevés, la décroissance de l'immunité est plus forte et/ou le rappel est plus efficace que dans le scénario de référence.
- *Rythme de distribution des doses de rappel:*
 - Du fait de la temporalité des primo-vaccinations, un délai de 6 mois entre la primo-vaccination et le rappel limiterait le rythme de distribution des doses et donc l'impact sur l'épidémie en cours. Lorsque l'ensemble des 18+ est ciblé par la campagne de rappel et qu'on peut distribuer 400 000 doses par jour au maximum, la réduction du pic d'hospitalisations serait de 32%, 44% et 47% pour un délai de 6, 5 et 4 mois entre primo-vaccination et dose de rappel.
 - Pour maximiser l'impact sur l'épidémie, il est important de combiner adhésion importante des vaccinés au rappel et capacité importante de distribution des doses.
- *Impact des mesures non-pharmaceutiques:* Une réduction même petite des taux de transmission pourrait produire une diminution importante de la taille du pic épidémique. Le renforcement des gestes barrières, du port du masque, le télétravail et une réduction des contacts peuvent jouer un rôle important sur la dynamique de l'épidémie.
- Nous manquons encore de recul pour évaluer l'efficacité du rappel sur le long terme. Ces modélisations pourront être mises à jour au fur et à mesure que de nouvelles données sur l'efficacité du rappel deviendront disponibles. Par ailleurs, nous n'avons pas considéré de scénario où un nouveau variant échapperait partiellement à l'immunité naturelle ou vaccinale.
- Des résultats préliminaires ont été présentés aux autorités durant la semaine du 22 novembre. Le présent rapport propose une mise à jour qui prend en compte des données plus récentes sur la dynamique des hospitalisations ainsi que l'accélération de la campagne de rappel suite aux annonces du 25 novembre.

Hypothèses et méthodes

Modèle

Nous avons complexifié un modèle décrit de façon détaillée dans Bosetti et al. (Bosetti et al. 2021) afin de prendre en compte le déclin progressif de la protection conférée par la vaccination et par l'infection ainsi que la distribution de doses de rappel.

Protection conférée par la vaccination

Nous faisons l'hypothèse que la protection conférée par la vaccination décroît après une durée moyenne de 6 mois. Des incertitudes concernant le déclin de la protection conférée par la vaccination demeurent. Nous explorons donc différents scénarios concernant l'évolution de l'efficacité vaccinale et définissons un scénario optimiste et un scénario pessimiste, dont les hypothèses sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Hypothèses concernant l'évolution de la protection conférée par une primo-vaccination. Nous faisons l'hypothèse que le déclin de la protection se fait en moyenne 6 mois après l'injection.

Scénario	Protection contre l'infection		Protection contre l'hospitalisation	
	Niveau avant déclin (L1)	Niveau après déclin (L2)	Niveau avant déclin (L1)	Niveau après déclin (L2)
Optimiste (référence)	80%	50%	95%	85%
Pessimiste	80%	30%	95%	80% chez les moins de 65 ans 70% chez les 65 ans et plus

Nous présentons également les résultats de différentes études de sensibilité par rapport à notre scénario de référence concernant la protection conférée par la vaccination : (i) un scénario où la protection contre l'hospitalisation décline de manière plus importante chez les personnes âgées de 65 ans et plus (jusqu'à 80% ou 75%) (ii) un scénario où la protection contre l'infection décline de manière plus importante (jusqu'à 30%).

Nous faisons l'hypothèse que la distribution d'une dose rappel est associée à une augmentation de la protection contre l'infection et l'hospitalisation 7 jours après l'injection du rappel (protection de 95% contre le risque d'infection et d'hospitalisation). Nous faisons l'hypothèse que la protection contre l'infection décline à 85% après une durée moyenne de 6 mois tandis que la protection contre l'hospitalisation reste constante. Dans une étude de sensibilité, nous présentons également un scénario où la protection contre l'hospitalisation conférée par le rappel est de 99%. Nous faisons l'hypothèse que les personnes vaccinées qui ont été infectées ont le même profil d'immunité que les personnes ayant eu un rappel.

L'évolution temporelle de l'efficacité vaccinale en fonction du délai écoulé depuis la vaccination est détaillée en Figure 1.

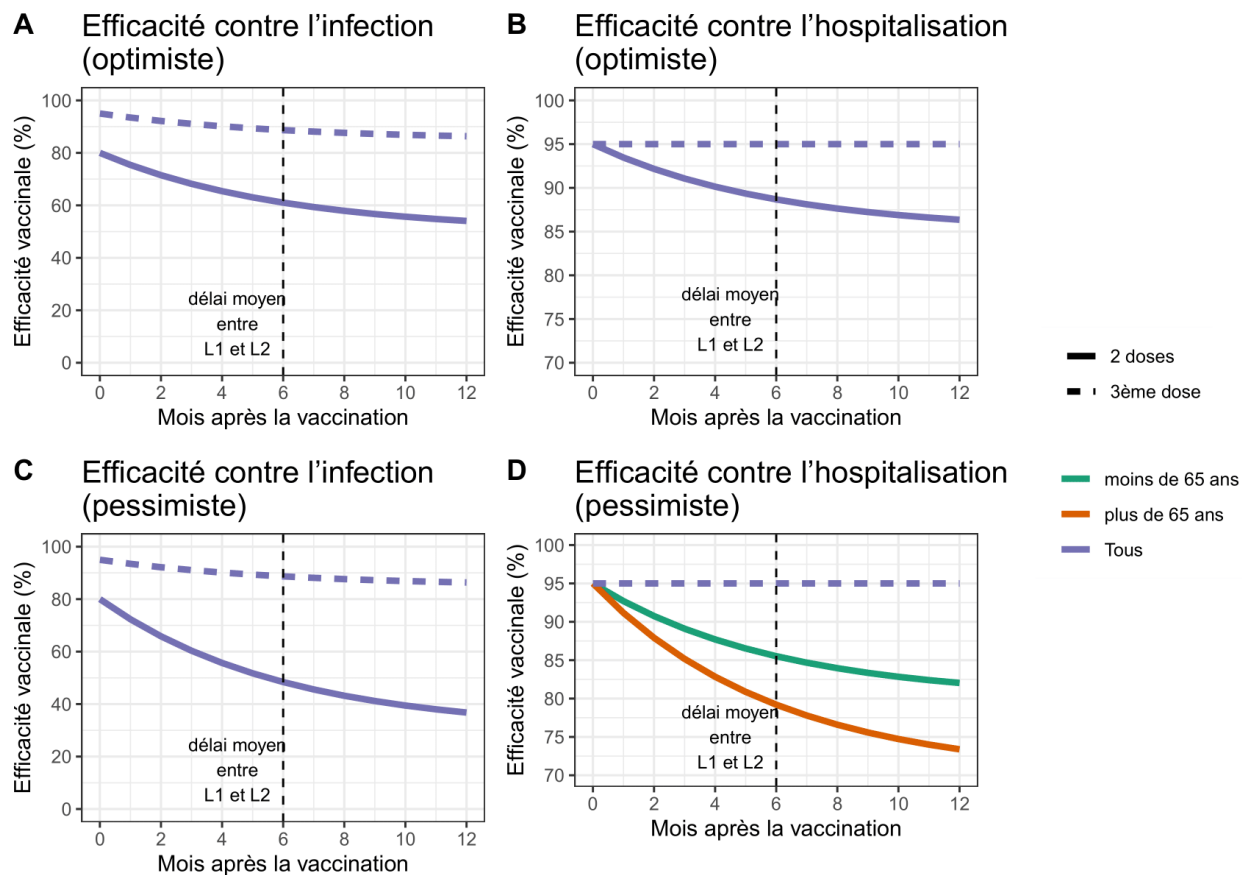


Figure 1 : Efficacité vaccinale contre l'infection (colonne de gauche) et l'hospitalisation (colonne de droite) après deux doses (traits pleins) et après le rappel (traits pointillés) dans les scénarios optimiste (ligne du haut) et pessimiste (ligne du bas).

Par ailleurs, nous considérons que la vaccination réduit le risque de transmission si une personne est infectée de 50%.

Distribution des doses de rappel

Nous considérons des stratégies de distribution des doses de rappel ciblant les personnes ayant reçu leur deuxième dose il y a au moins 4, 5 (scénario de référence) ou 6 mois et âgées de 65+, 50+ ou 18+. Parmi les personnes éligibles à la dose de rappel, dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que 80% des 50+ et 50% des 18-49 ans acceptent la dose de rappel (adhésion). Nous explorons également un scénario avec une adhésion de 95% pour l'ensemble des 18+. Nous explorons des scénarios où au maximum 200 000, 400 000 (scénario de référence) et 600 000 doses peuvent être distribuées par jour.

Dynamique de transmission, changement des comportements et/ou mesures de contrôle

Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que, face à la croissance rapide de l'épidémie observée en novembre, les Français vont renforcer les comportements protecteurs (par exemple respect des gestes barrières et du port du masque, télétravail, réduction des contacts), conduisant à une diminution du nombre de reproduction R_0 de 10% à compter du 1er Décembre. Nous présentons également des scénarios où les taux de transmission vont rester inchangés ou vont diminuer de 20% à compter du 1er décembre. Tous les scénarios prennent en compte l'effet du refroidissement des températures, avec une amplitude des taux de transmission entre l'été et l'hiver estimée à 33%. Cette hypothèse d'une amplitude de 33% correspond aux résultats préliminaires d'une analyse visant à estimer l'impact des différentes mesures de contrôle et des variables climatiques sur les taux de transmission de SARS-CoV-2 à partir des données départementales d'hospitalisation depuis le démarrage de la pandémie:

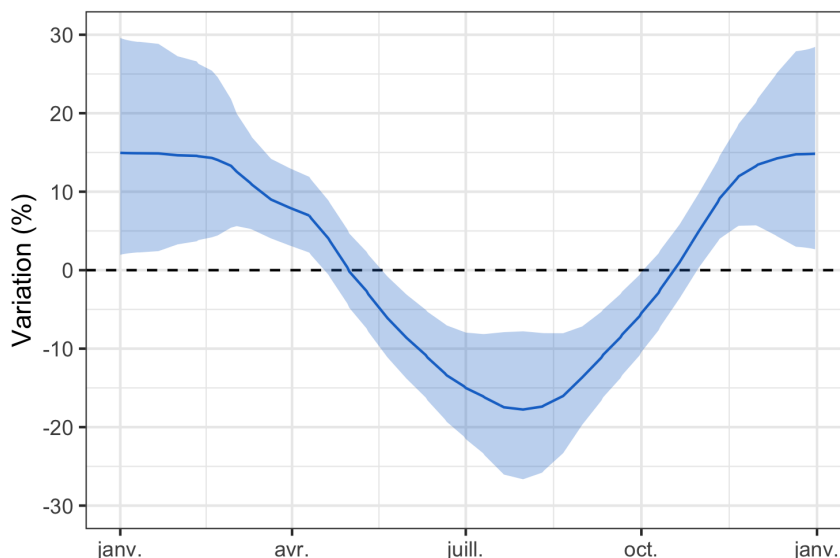


Figure 2 : Variations attendues du nombre de reproduction de base R_0 au cours de l'année, en fonction de la température moyenne.

Ces résultats sont corroborés par Collin et al (Collin et al. 2021). Le modèle est calibré aux données d'hospitalisations SIVIC du 22 novembre 2021, avec R_0 estimé à 4.8 (4.6-5.0) du 2 novembre au 20 novembre dans le scénario de référence.

Impact des variants sur le risque d'hospitalisation

Comme précédemment, nous faisons l'hypothèse que la probabilité d'hospitalisation augmente de 50% pour le variant Delta par rapport au variant Alpha, qui donne lui-même lieu à une augmentation du risque d'hospitalisation de 42% par rapport au virus qui circulait en 2020 (Bager et al. 2021).

Rythme de primo-vaccination

Nous calibrons un modèle simple de décroissance exponentielle sur ces courbes. Sous l'hypothèse que le nombre journalier de primo-vaccinés par groupe d'âge va continuer à décroître au rythme mesuré entre le 16 octobre et le 5 novembre, la Figure 3 présente la dynamique attendue de la proportion de primo-vaccinés dans les différents groupes d'âge. Au 1er décembre 2021, on s'attend à atteindre 91% de primo-vaccinés chez les plus de 18 ans et 79% chez les 12-17 ans. La proportion attendue par groupe d'âge est relativement homogène chez les plus de 18 ans, avec un pic de 96% chez les 75-79 ans.

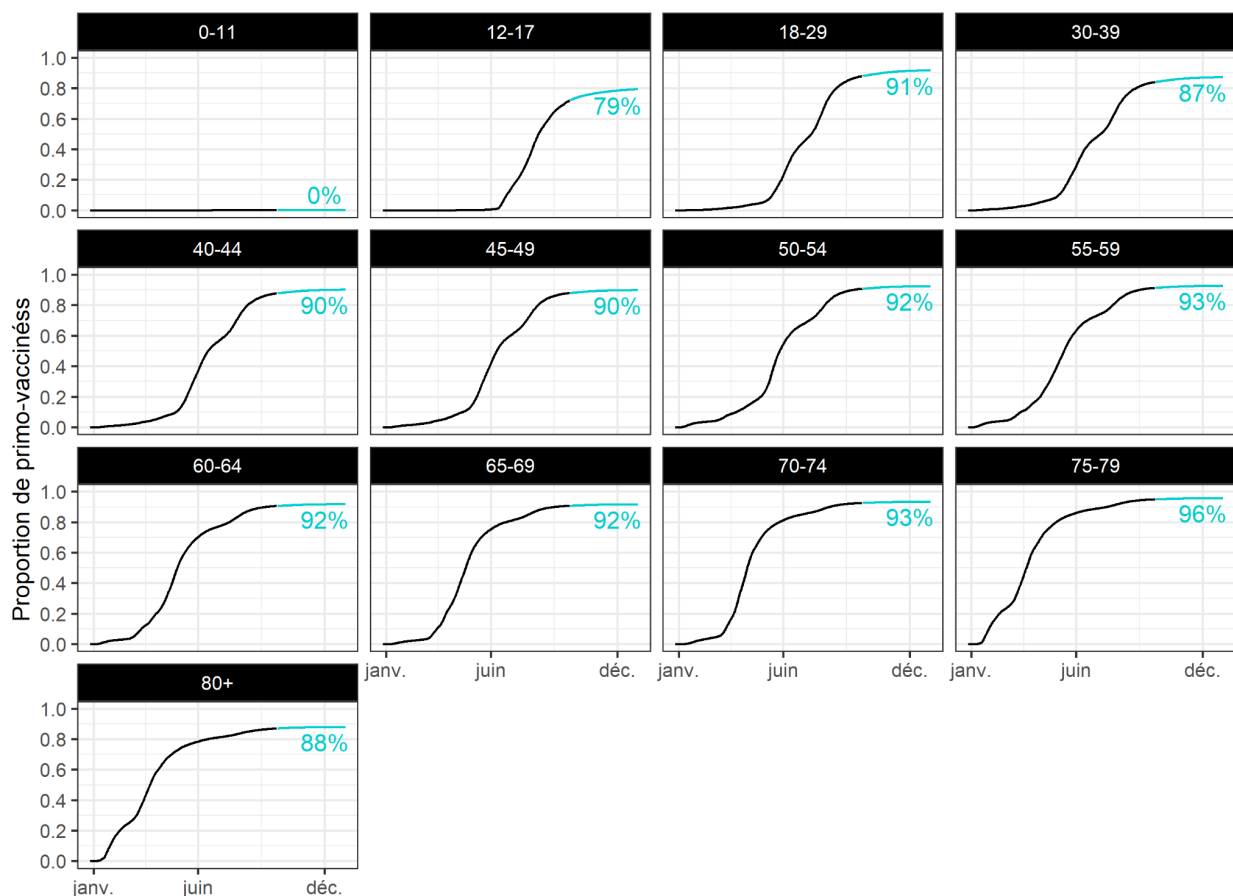


Figure 3 : Proportion de Français primo-vaccinés attendue dans les différents groupes d'âge au 1er décembre 2021.

Pour l'ensemble de nos projections, nous utilisons l'évolution de la proportion de primo-vaccinés anticipée dans la Figure 3. Nous dérivons le nombre de deuxièmes doses distribuées à partir de cette évolution en faisant l'hypothèse d'un délai de 3 semaines entre la première et la deuxième dose.

Résultats

Scénario de référence

Notre scénario de référence est donc caractérisé par: i) une réduction de 10% des taux de transmission à compter du 1er Décembre (hypothèse d'un renforcement des comportements protecteurs), ii) un délai de 5 mois entre primo-vaccination et rappel, iii) au maximum 400 000 doses de rappel distribuées par jour, et iv) une adhésion au rappel de 80% chez les 50+ et 50% chez les 18-49 ans, et v) les hypothèses optimistes sur la diminution de l'immunité (Tableau 1).

Dans ce scénario (Figure 4B), le pic des hospitalisations pourrait atteindre 2250 hospitalisations par jour si aucune dose de rappel n'était distribuée. Si le rappel est uniquement destiné aux 65+ et que 80% de cette catégorie y adhère, le pic des hospitalisations pourrait être réduit de 20%. La réduction serait de 33% si le rappel était étendu à 80% des 50+; et de 44% si le rappel concernait 80% des 50+ et 50% des 18-49 ans. La réduction du nombre cumulé d'hospitalisations entre le 1^{er} Novembre 2021 et le 1^{er} mai 2022 serait de 19%, 32% et 45% pour les stratégies de rappel ciblant les 65+, les 50 + et les 18+.

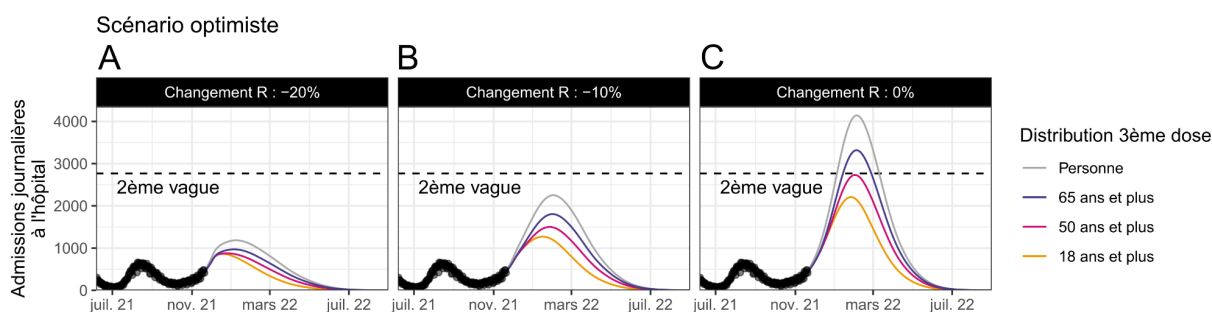


Figure 4 : Projections du nombre journalier d'admissions à l'hôpital pour différentes stratégies de distribution des doses de rappel, avec une réduction des taux de transmission liée au renforcement des comportements protecteurs à compter du 1er Décembre (A) de 20%, (B) de 10% (scénario de référence) et (C) sans réduction. Nous faisons l'hypothèse d'un délai de 5 mois entre primo-vaccination et rappel, un maximum de 400 000 doses de rappel distribuées par jour, une adhésion au rappel de 80% chez les 50+ et 50% chez les 18-49 ans et utilisons nos hypothèses optimistes sur la diminution de l'immunité (Tableau 1).

Hypothèses différentes sur l'évolution des comportements protecteurs

Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que, face à la croissance rapide de l'épidémie observée en novembre, les Français vont renforcer les comportements protecteurs (par exemple respect des gestes barrières et du port du masque, télétravail, réduction des contacts), conduisant à une diminution du nombre de reproduction R_0 de 10% à compter du 1er Décembre. Dans les Figures 4A et 4C, nous montrons comment de petites variations de cette hypothèse sur les taux de transmission peuvent avoir un impact important sur la taille du pic.

S'il n'y a pas de renforcement des comportements protecteurs, on pourrait atteindre des pics supérieurs à ceux de la deuxième vague si le rappel ne concerne que les plus âgés (Figure 2C); le pic resterait aux environs de 2200 hospitalisations par jour pour un rappel ciblant les 18+ (Figure 4C). A l'inverse, un renforcement plus important des comportements protecteurs (20% au lieu de 10% de réduction des taux de transmission) pourrait diviser par plus de deux la taille du pic par rapport au scénario où il n'y a aucun renforcement des comportements protecteurs.

Pour ces trois scénarios épidémiologiques avec une diminution de R_0 de 20% (Figure 4A), 10% (Figure 4B) et 0% (Figure 4C), la distribution d'une dose de rappel aux 18+ pourrait réduire la taille du pic des hospitalisations de 27%, 44% et 47% et réduire le nombre cumulé d'hospitalisations de 40%, 45% et 46%.

Au final, de petits changements d'hypothèses concernant l'évolution des taux de transmission dans les semaines qui viennent ont un impact important sur la taille du pic des hospitalisations, indiquant qu'il n'est pas possible d'estimer avec précision cette quantité. Ces modélisations permettent néanmoins de comparer l'impact relatif de différentes stratégies de distribution des rappels par rapport à un scénario sans rappel.

Une réduction même petite des taux de transmission pourrait produire une diminution importante de la taille du pic épidémique. Le renforcement des gestes barrières, du port du masque, le télétravail et une réduction des contacts peuvent jouer un rôle important sur la dynamique de l'épidémie.

Scénario avec des hypothèses plus pessimistes de diminution de l'immunité

Lorsqu'on fait des hypothèses plus pessimistes concernant la diminution de l'immunité (voir Tableau 1), la taille du pic augmente, passant par exemple de 1800 (Figure 5B) à 2100 (Figure 5E) hospitalisations journalières lorsque le rappel concerne les plus de 65 ans. Dans ce scénario, le rappel conduit à une réduction plus importante de la taille du pic épidémique (63% contre 44% dans le scénario de référence) si les 18+ sont la population cible.

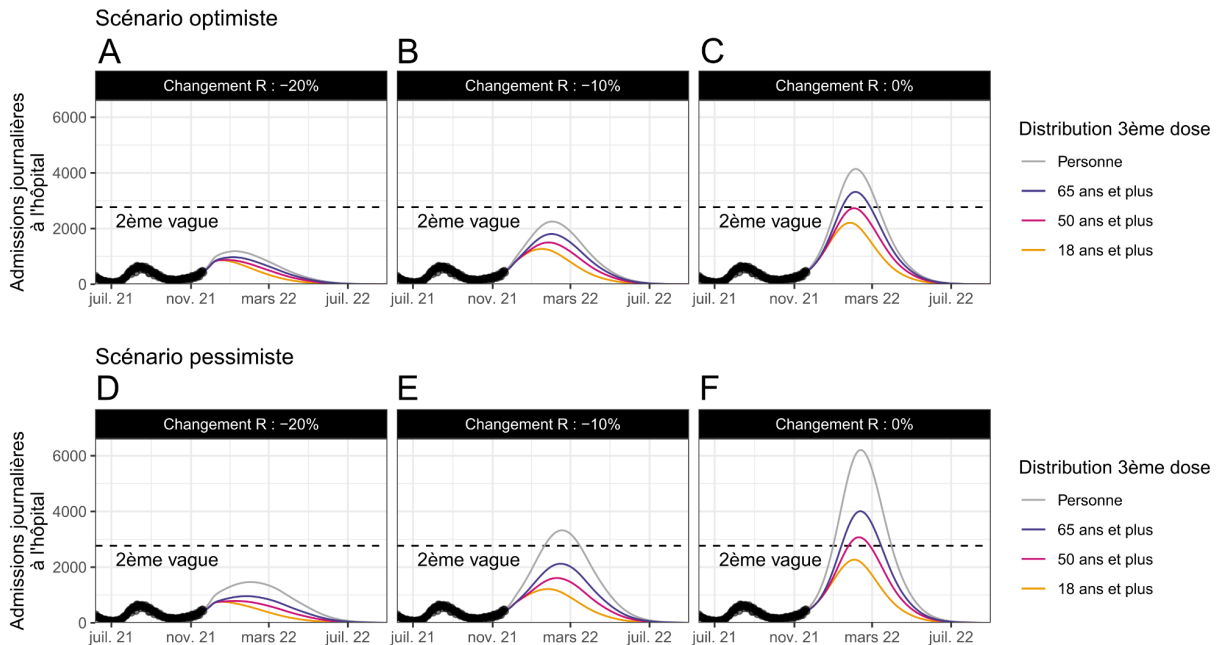


Figure 5 : Comparaison des projections du nombre journalier d'admissions à l'hôpital sous des hypothèses optimistes (ligne du haut; scénario de référence) et pessimistes (ligne du bas) concernant l'efficacité vaccinale (voir Tableau 1). Nous faisons l'hypothèse d'un délai de 5 mois entre primo-vaccination et rappel, un maximum de 400 000 doses de rappel distribuées par jour et une adhésion au rappel de 80% chez les 50+ et 50% chez les 18-49 ans.

Scénario avec un rappel plus efficace

Si le rappel vaccinal a une efficacité plus importante (99% de protection contre l'hospitalisation), la réduction de la taille du pic passe de 44% à 55% lorsque les 18+ sont la population cible (Figure 6).

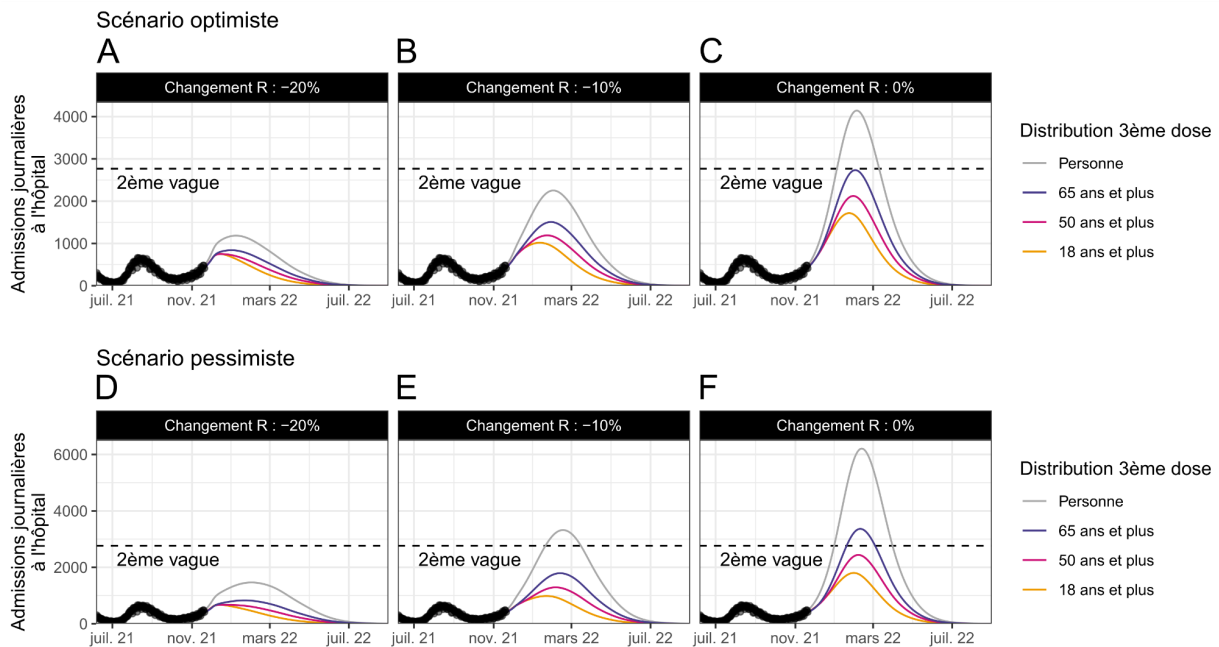


Figure 6 : Projections du nombre journalier d'admissions à l'hôpital lorsque le rappel a une efficacité de 99% contre l'hospitalisation (95% dans le scénario de référence), sous des hypothèses optimistes (ligne de haut) ou pessimistes (ligne du bas) concernant l'efficacité vaccinale (voir Tableau 1). Nous faisons l'hypothèse d'un délai de 5 mois entre primo-vaccination et rappel, un maximum de 400 000 doses de rappel distribuées par jour et une adhésion au rappel de 80% chez les 50+ et 50% chez les 18-49 ans.

Impact du délai entre primo-vaccination et rappel

Lorsque l'ensemble des 18+ est ciblé par la campagne de rappel, la réduction du pic d'hospitalisations est de 32%, 44% et 47% selon que le délai entre primo-vaccination et dose de rappel est de 6, 5 ou 4 mois (Figure 7). La réduction du nombre cumulé d'hospitalisations est de 37% (6 mois), 45% (5 mois) et 48% (4 mois).

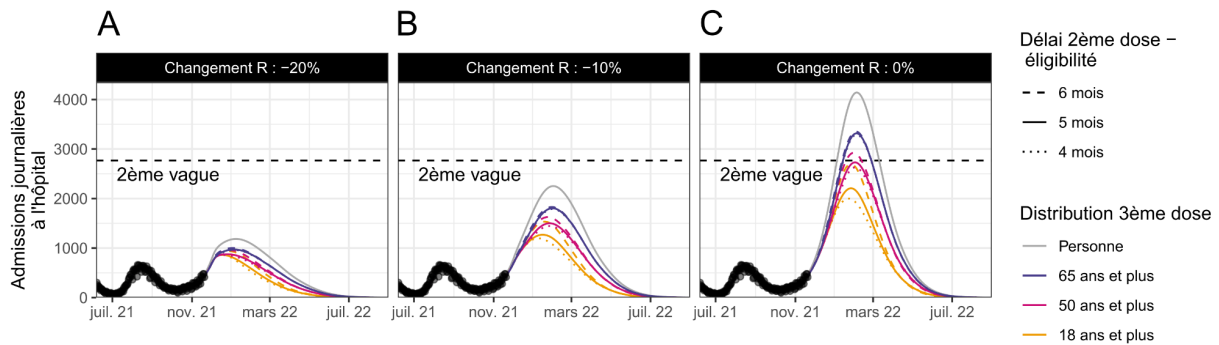


Figure 7 : Comparaison des projections du nombre journalier d'admissions à l'hôpital selon que le délai entre primo-vaccination et rappel vaccinal est de 4, 5 (scénario de référence) ou 6 mois. Nous faisons l'hypothèse d'un maximum de 400 000 doses de rappel distribuées par jour, et utilisons nos hypothèses optimistes sur la diminution de l'immunité (Tableau 1).

Ces différences s'expliquent par le fait qu'un raccourcissement du délai entre primo-vaccination et rappel conduit à augmenter le nombre de personnes éligibles au rappel, facilitant la distribution rapide des doses.

Impact de l'adhésion et du rythme de distribution du rappel

Par rapport à notre scénario de référence (80% d'adhésion chez les 50+ et 50% chez les 18-49; 400 000 doses maximum par jour), il n'y a pas d'impact notable sur l'épidémie si l'on renforce l'adhésion sans augmenter la capacité théorique maximale de distribution des doses (Figure 8). Il faut combiner une augmentation de l'adhésion avec une augmentation des capacités logistiques pour maximiser l'impact sur l'épidémie. Par exemple, si l'adhésion des 18+ passe à 95% et qu'on peut vacciner jusqu'à 600 000 personnes par jour, la réduction de la taille du pic est de 53% (contre 44% dans le scénario de référence).

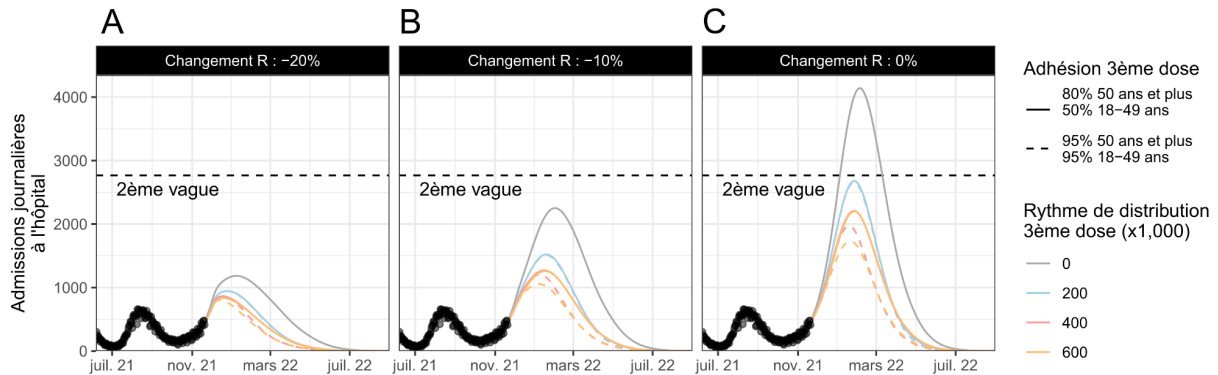


Figure 8 : Impact de l'adhésion à la dose de rappel et du rythme de distribution des doses de rappel lorsque tous les 18+ sont ciblés par la dose de rappel. Nous explorons des scénarios où 80% des 50+ et 50% des 18-49 ans acceptent la dose de rappel ainsi que des scénarios où 95% de la population de 18+ accepte la dose de rappel. Nous faisons l'hypothèse que les doses de rappel sont distribuées à un rythme maximal de 200 000, 400 000 ou 600 000 doses par jour.

Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse d'un rythme de distribution maximum des doses de rappel de 400 000 doses par jour. Dans le cas où le rythme de distribution des doses de rappel est limité à 200 000 doses par jour, cibler les 18+ change peu la dynamique des hospitalisations par rapport au scénario où l'on cible les 50+ (Figure 9).

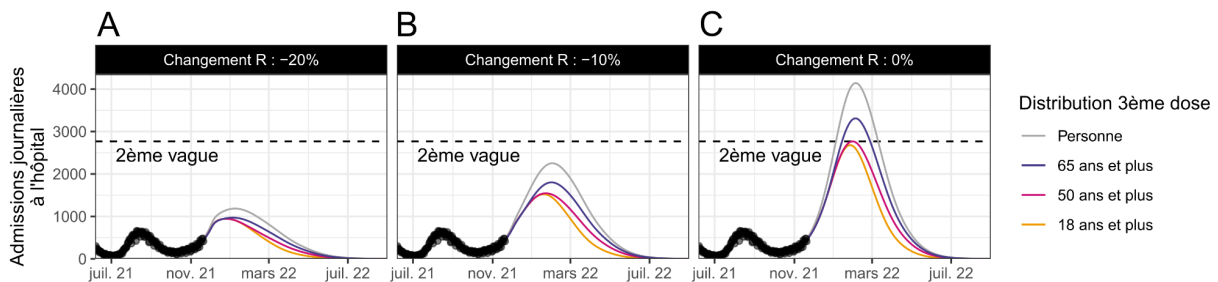


Figure 9 : Impact du groupe ciblé pour la dose de rappel sous l'hypothèse que les doses de rappel sont distribuées à un rythme maximum de 200 000 doses par jour.

Hypothèses alternatives sur l'efficacité vaccinale

La Figure 10 présente les projections lorsqu'on fait l'hypothèse d'un déclin plus important de l'efficacité vaccinale chez les plus de 65 ans (Figure 10B,C) ou d'un déclin plus important de l'efficacité contre l'infection (Figure 10D).

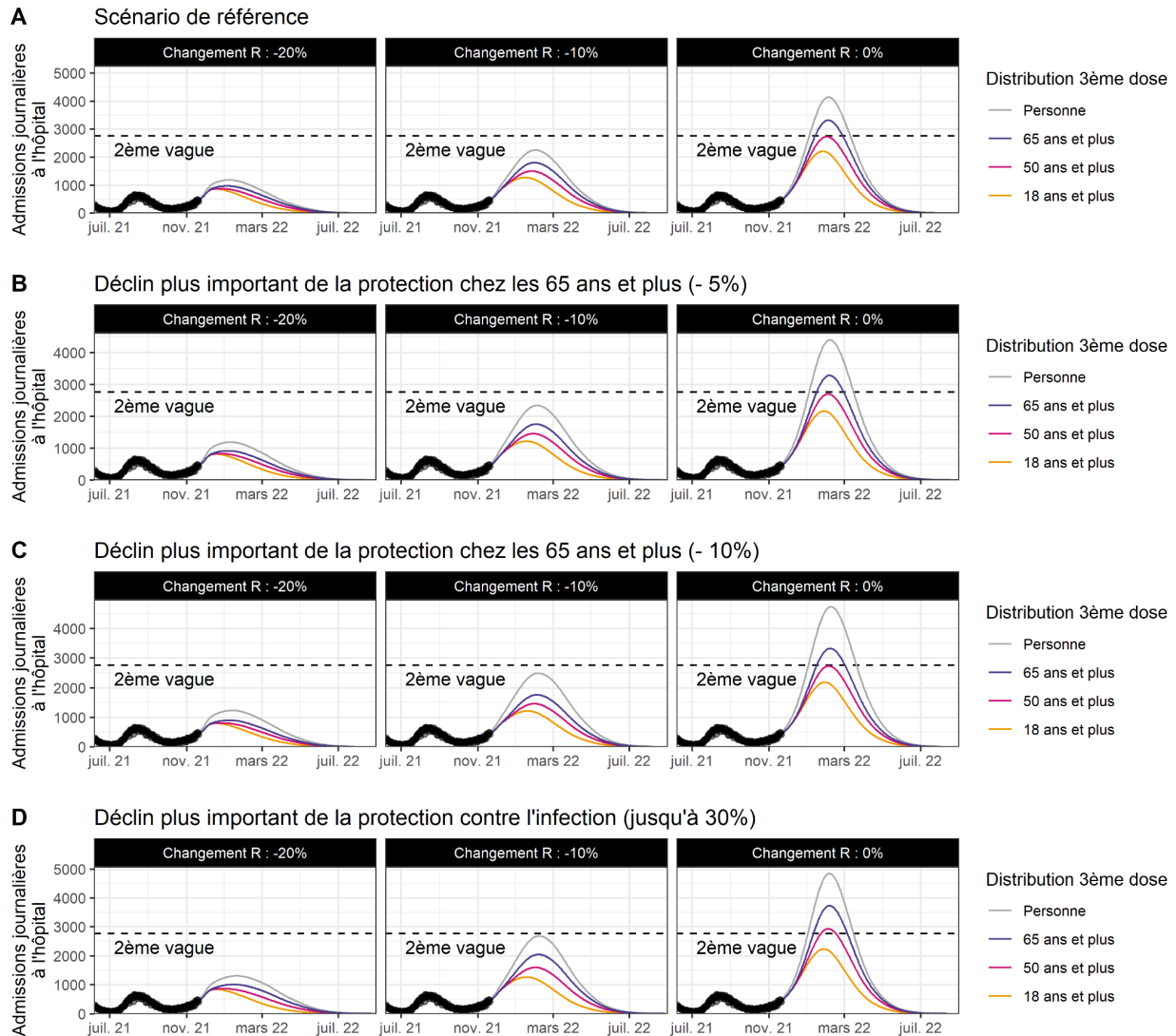


Figure 10 : Comparaison des projections du nombre journalier d'admissions à l'hôpital dans le scénario de référence (A) lorsqu'on fait l'hypothèse d'un déclin plus important de l'efficacité vaccinale chez les plus de 65 ans (B: 5%; C: 10%) ou d'un déclin plus important de l'efficacité contre l'infection descendant à 30% au lieu de 50% (D). Nous faisons l'hypothèse d'un délai de 5 mois entre primo-vaccination et rappel, un maximum de 400 000 doses de rappel distribuées par jour.

Références

- Andronico, Alessio, Paolo Bosetti, Cécile Tran Kiem, Juliette Paireau, and Simon Cauchemez. 2021. "Evaluation de L'impact Du COVID-19 En France Métropolitaine Durant L'automne-Hiver 2021-2022 En Prenant En Compte L'effet Du Climat, de La Vaccination et Des Mesures de Contrôle." Institut Pasteur. https://modelisation-covid19.pasteur.fr/scenarios/InstitutPasteur_scenariosCOVID19AutomneHiver_2021.pdf.
- Bager, Peter, Jan Wohlfahrt, Jannik Fonager, Mads Albertsen, Thomas Yssing Michaelsen, Camilla Holten Møller, Steen Ethelberg, et al. 2021. "Risk of Hospitalisation Associated with Infection with SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in Denmark: An Observational Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases*, June. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00290-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00290-5).
- Bosetti, Paolo, Cécile Tran Kiem, Alessio Andronico, Vittoria Colizza, Yazdan Yazdanpanah, Arnaud Fontanet, Daniel Benamouzig, and Simon Cauchemez. 2021. "Epidemiology and Control of SARS-CoV-2 Epidemics in Partially Vaccinated Populations: A Modeling Study Applied to France," September. <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03272638/document>.
- Collin, Annabelle, Boris P. Hejblum, Carole Vignals, Laurent Lehot, Rodolphe Thiébaud, Philippe Moireau, and Mélanie Prague. 2021. "Using Population Based Kalman Estimator to Model COVID-19 Epidemic in France: Estimating the Effects of Non-Pharmaceutical Interventions on the Dynamics of Epidemic." *medRxiv*, July, 2021.07.09.21260259.