

Dynamiques du variant Delta en France métropolitaine

9 juillet 2021

Nathanaël Hozé¹, Cécile Tran Kiem¹, Paolo Bosetti¹, Juliette Paireau^{1,2}, Simon Cauchemez¹

¹ Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur

² Santé Publique France

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 reste 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:

- Nous étudions la dynamique de propagation du variant Delta en analysant les données de criblage documentant la mutation L452R.
- Dans les régions de France métropolitaine (hors Corse), le variant Delta connaît une croissance rapide, avec des nombres de reproduction effectifs R_d régionaux estimés entre 1.5 et 2.8 du 15 juin au 5 juillet. Cela signifie que dans les régions, il faut actuellement entre 3.5 et 10.4 jours pour voir doubler le nombre de cas Delta. Les estimations de R_d par région peuvent être encore incertaines du fait d'incidences qui restent relativement faibles et du peu de recul temporel.
- Lorsqu'on analyse l'ensemble des données recueillies dans les différentes régions, le nombre de reproduction effectif moyen R_d du variant Delta est estimé à 2.0 entre le 15 juin et le 5 juillet. Cela signifie qu'il faut actuellement 5.6 jours en moyenne pour que le nombre de cas Delta double.
- Nous utilisons deux approches différentes pour anticiper la dynamique des cas et des hospitalisations dans les semaines qui viennent:
 - Un modèle de croissance exponentielle simple: D'après ce modèle, on pourrait atteindre 40,000 cas Delta par jour le 1er août si la croissance exponentielle se poursuit au rythme actuel ($R_d=2.0$), et 11,000 ou 24,000 cas Delta par jour si R_d redescend à 1.5 ou 1.8 à compter du 8 juillet. Ce modèle ne prend pas en compte l'augmentation de la couverture vaccinale sur la période étudiée.
 - Un modèle mathématique plus sophistiqué qui prend en compte l'immunité naturelle et vaccinale, l'augmentation à venir de la couverture vaccinale ainsi que les dynamiques de transmission et les risques par groupe d'âge. Sous l'hypothèse que 50% des personnes infectées sont détectées par la surveillance, ce modèle anticipe qu'on pourrait atteindre 35,000 cas Delta par jour le 1 août si le taux de transmission devait rester inchangé ($R_d=2.0$ le 8 juillet), et 10,000 ou 22,000 cas Delta par jour si ce taux devait être réduit à $R_d=1.5$ ou $R_d=1.8$ à partir du 8 juillet. Dans tous les scénarios, le nombre d'admissions à l'hôpital reste relativement faible le 1er août. Cependant, dans certains scénarios, on observe une croissance importante des hospitalisations courant

août/septembre. Dans le scénario avec $R_d=2.0$, le nombre journalier d'admissions à l'hôpital pourrait atteindre mi-août les valeurs observées lors de la deuxième vague (novembre 2020), avec un pic début septembre dépassant largement la taille de la première vague (mars 2020). Dans le scénario avec $R_d=1.8$, on atteindrait un pic d'hospitalisations similaire à celui de la première vague courant septembre, avec un nombre de lits occupés en soins critiques substantiellement supérieur au pic de mars 2020 du fait d'une population plus jeune de patients hospitalisés. Dans le scénario $R_d=1.5$, le pic serait fin septembre avec une amplitude nettement moindre que celle des vagues précédentes.

- Discussion et limites:
 - Si la dynamique de croissance du variant Delta se poursuit au même rythme dans les semaines qui viennent, nos résultats suggèrent que la pression sur l'hôpital pourrait devenir importante dès le mois d'août, à un moment où les hôpitaux risquent d'avoir du mal à accueillir un afflux important de patients. Des réductions même relativement faibles du taux de transmission cet été (de l'ordre de 10 à 25%) permettraient de réduire de façon importante la taille du pic d'hospitalisations et de retarder la survenue de ce pic à un moment où l'hôpital serait en meilleure position pour absorber un afflux de patients. L'effort pour atteindre ce niveau de réduction des taux de transmission devrait être moindre que ce qui a été nécessaire précédemment. En guise de comparaison, le confinement de mars 2020 avait réduit les taux de transmission de quasiment 80%. Afin de minimiser l'impact du contrôle de l'épidémie sur la société, il est important de prendre en compte la façon dont l'épidémiologie de SARS-CoV-2 est modifiée dans une population partiellement vaccinée (voir Bosetti et al¹).
 - Ces estimations restent incertaines car elles sont faites sur une période de temps relativement courte et dans un contexte où l'incidence reste relativement faible. Le fait qu'on estime des valeurs élevées du nombre de reproduction effectif du variant Delta dans toutes les régions est cependant un signal fort, concordant avec les données internationales. Il sera important de suivre l'évolution de ces estimations dans les jours et les semaines qui viennent pour déterminer si ces tendances se confirment ou s'il y a au contraire un infléchissement ou une accélération de la dynamique. Comme on peut le voir à travers les différents scénarios présentés, de petites réductions dans les estimations du taux de transmission peuvent modifier de façon importante les projections.
 - Nous faisons l'hypothèse qu'il n'y a pas de changements de la transmissibilité liés au climat sur la période d'étude (15 juin-1 octobre). Cela pourrait conduire à faire des projections optimistes pour la rentrée et pessimistes pour l'été s'il existe des différences entre la période pendant laquelle la transmissibilité a été estimée (15 juin-5 juillet) et l'été ou l'automne.
 - La mutation L452R dont nous suivons l'évolution est un proxy imparfait du variant Delta. Cependant, depuis le 7 juin, plus de 90% des mutations L452R en France métropolitaine sont des variants Delta.
 - Notre modèle mathématique ne capte pas parfaitement l'impact du variant Delta sur l'efficacité vaccinale. Notamment, il ne prend pas en compte la réduction d'efficacité

observée chez les primo-vaccinés pour Delta. Cela pourrait conduire à des projections trop optimistes lorsqu'une proportion importante de Français est primo-vaccinée.

- Il est possible que les personnes infectées par le variant Delta présentent un risque accru d'hospitalisation par rapport aux personnes infectées par le variant Alpha; mais les données ne sont pas encore claires sur ce point. Dans nos analyses, nous faisons l'hypothèse que les variants Alpha et Delta conduisent au même risque d'hospitalisation qui est 64% supérieur à celui des lignées historiques.
- Nous déduisons le nombre de cas en faisant l'hypothèse que 50% des personnes infectées sont détectées comme étant des cas. Le fait que les vaccins réduisent la probabilité de développer des symptômes pourrait conduire à surestimer le nombre de personnes infectées se faisant tester positives.

Dynamique du variant Delta dans les données de criblage

Nous analysons la dynamique du variant Delta en étudiant la mutation L452R documentée dans les données de criblage datées du 5 juillet. Nous faisons l'hypothèse que le nombre de cas infectés par le variant Delta peut être approximé par le nombre de cas présentant la mutation L452R. Même si la mutation L452R n'est qu'un proxy imparfait du variant Delta, cette hypothèse semble acceptable puisque la proportion de variants Delta parmi les mutations L452R était de 90% entre les 7 et 20 juin et de 96% entre le 21 et le 28 juin.

Reconstruction du nombre de cas Delta par région

Nous utilisons les séries temporelles quotidiennes des nombres de cas COVID-19 et de la proportion de mutations L452R dans les données de criblage pour reconstruire la dynamique récente des nombres de cas Delta et non-Delta dans les différentes régions. La dynamique des cas Delta est décrite dans la Figure 1 ci-dessous:

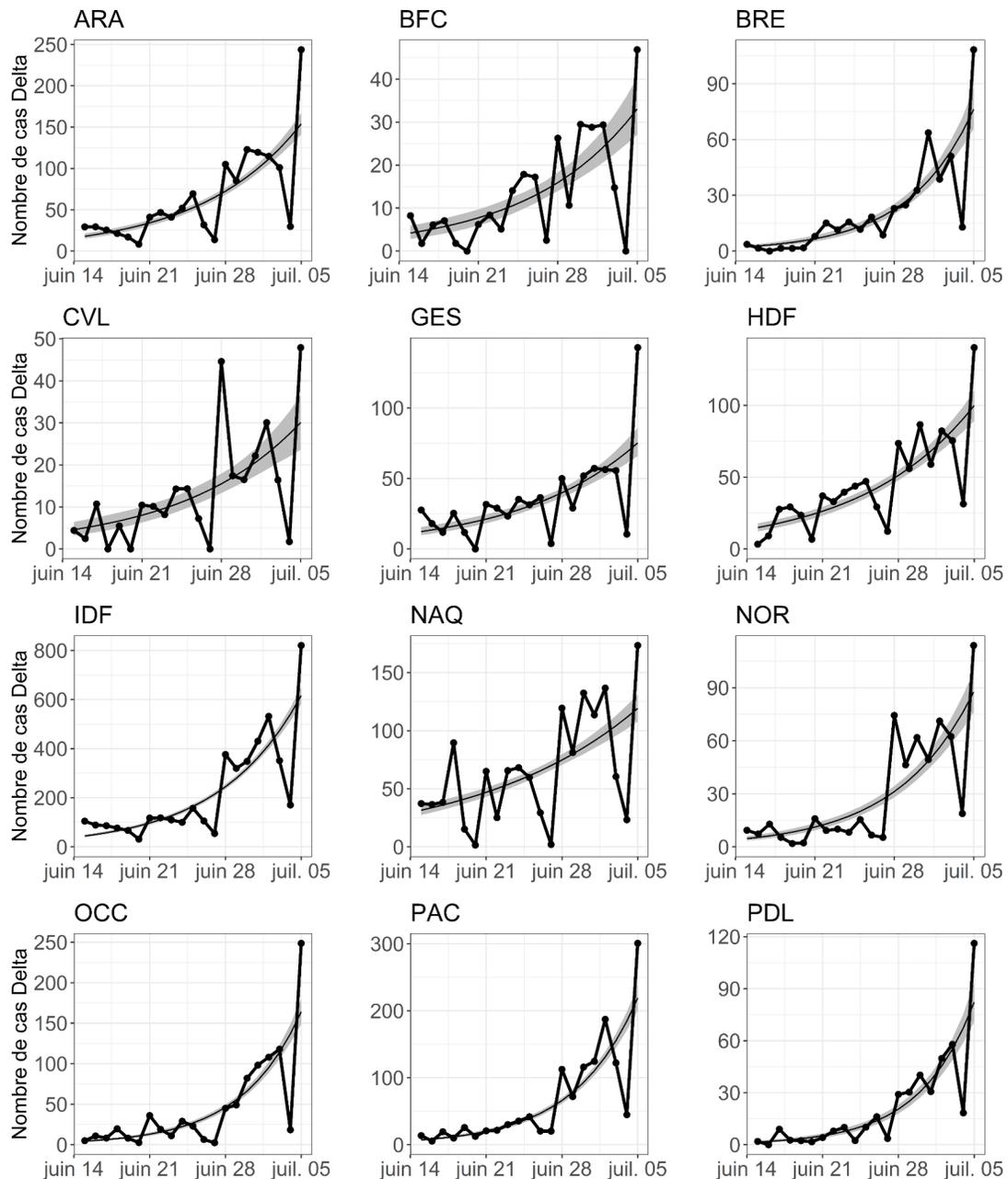


Figure 1: Reconstruction de la dynamique du nombre de cas Delta dans les différentes régions. La courbe grise montre la calibration du modèle de croissance exponentielle aux données régionales. ARA=Auvergne-Rhône-Alpes. BFC=Bourgogne-Franche-Comté. BRE=Bretagne. CVL=Centre-Val de Loire. GES=Grand Est. HDF=Hauts-de-France. IDF=Île-de-France. NAQ=Nouvelle-Aquitaine. NOR=Normandie. OCC=Occitanie. PAC=Provence-Alpes-Côte d'Azur. PDL=Pays de la Loire.

La Figure Supplémentaire 1 en Annexe montre la dynamique du nombre de cas non-Delta.

Estimation du nombre de reproduction effectif et du temps de doublement du variant Delta et des virus non-Delta

Nous calibrons ensuite un modèle simple de croissance exponentielle à la courbe du nombre de cas Delta. Sous l'hypothèse que l'intervalle de génération¹ du SARS-CoV-2 suit une distribution Gamma de moyenne 7 jours et d'écart-type 5 jours, nous estimons le nombre de reproduction effectif² R_d et le temps de doublement³ du variant Delta dans les régions métropolitaines (hors Corse):

Tableau 1: Estimations du nombre de reproduction effectif R_d et du temps de doublement du variant Delta par région et au niveau national. Les estimations sont faites en analysant les données sur la période du 7 juin - 5 juillet ou sur la période du 15 juin - 5 juillet.

	Données du 7 juin au 5 juillet		Données du 15 juin au 5 juillet	
	R	Temps de doublement	R	Temps de doublement
ARA	1.8 [1.7 - 1.9]	7.1 [6.5 - 7.9]	1.9 [1.8 - 2.0]	6.4 [5.8 - 7.2]
BFC	1.8 [1.6 - 2.0]	6.9 [5.7 - 8.5]	1.8 [1.6 - 2.1]	6.8 [5.3 - 8.8]
BRE	2.6 [2.4 - 2.9]	3.8 [3.4 - 4.2]	2.6 [2.3 - 2.8]	4.0 [3.5 - 4.5]
CVL	1.7 [1.5 - 1.9]	7.7 [6.2 - 9.8]	1.8 [1.6 - 2.0]	7.4 [5.8 - 9.8]
GES	1.5 [1.4 - 1.6]	10.4 [8.8 - 12.4]	1.7 [1.6 - 1.9]	7.7 [6.6 - 9.2]
HDF	1.8 [1.7 - 1.9]	6.9 [6.3 - 7.7]	1.8 [1.6 - 1.9]	7.3 [6.4 - 8.4]
IDF	2.0 [2.0 - 2.1]	5.7 [5.5 - 6.0]	2.1 [2.0 - 2.2]	5.3 [5.0 - 5.6]
NAQ	1.5 [1.4 - 1.6]	10.8 [9.5 - 12.3]	1.5 [1.4 - 1.6]	10.4 [9.0 - 12.2]
NOR	2.1 [2.0 - 2.3]	5.1 [4.6 - 5.7]	2.3 [2.1 - 2.5]	4.7 [4.1 - 5.4]
OCC	2.6 [2.4 - 2.7]	3.9 [3.6 - 4.3]	2.6 [2.4 - 2.8]	3.8 [3.5 - 4.2]
PAC	2.4 [2.2 - 2.5]	4.4 [4.1 - 4.7]	2.5 [2.4 - 2.7]	4.1 [3.7 - 4.4]
PDL	2.6 [2.4 - 2.8]	3.9 [3.5 - 4.4]	2.8 [2.5 - 3.1]	3.5 [3.1 - 4.0]
France métropolitaine	2.0 [1.9 - 2.0]	6.0 [5.8 - 6.1]	2.0 [2.0 - 2.1]	5.6 [5.4 - 5.7]

¹ Temps moyen entre l'infection d'un cas et l'infection de ses contacts.

² Nombre moyen de personnes infectées par un cas Delta.

³ Temps nécessaire pour que le nombre de cas Delta double.

Dans les régions de France métropolitaine (hors Corse), le variant Delta connaît une croissance rapide, avec des nombres de reproduction effectifs R_d régionaux estimés entre 1.5 et 2.8 du 15 juin au 5 juillet. Cela signifie que dans les régions, il faut actuellement entre 3.5 et 10.4 jours pour voir doubler le nombre de cas Delta.

Les estimations de R_d par région peuvent être encore incertaines du fait d'incidences faibles et du peu de recul temporel. Pour cette raison, il peut être préférable d'estimer R_d en utilisant l'ensemble de données recueillies dans les différentes régions. A l'échelle nationale, on estime que le nombre de reproduction effectif R_d du variant Delta est égal à 2.0 sur la période du 15 juin au 5 juillet. Cela correspond à un temps de doublement de 5.6 jours pour le nombre de cas Delta.

Alors que le variant Delta croît rapidement sur l'ensemble du territoire métropolitain, le nombre de reproduction effectif des virus non-Delta reste inférieur à 1 dans toutes les régions (Tableau 2; Figure Supplémentaire 1):

Tableau 2: Estimations du nombre de reproduction effectif R_{nd} des virus non-Delta par région et au niveau national. Les estimations sont faites en analysant les données du 7 juin - 5 juillet ou du 15 juin - 5 juillet.

	Données du 7 juin au 5 juillet	Données du 15 juin au 5 juillet
	R	R
ARA	0.4 [0.4 - 0.5]	0.6 [0.6 - 0.6]
BFC	0.4 [0.3 - 0.4]	0.6 [0.5 - 0.7]
BRE	0.6 [0.6 - 0.7]	0.9 [0.8 - 0.9]
CVL	0.5 [0.5 - 0.5]	0.7 [0.6 - 0.8]
GES	0.5 [0.5 - 0.5]	0.7 [0.6 - 0.7]
HDF	0.5 [0.5 - 0.5]	0.6 [0.6 - 0.7]
IDF	0.5 [0.5 - 0.6]	0.7 [0.7 - 0.8]
NAQ	0.6 [0.6 - 0.6]	0.8 [0.7 - 0.8]
NOR	0.5 [0.4 - 0.5]	0.5 [0.5 - 0.6]
OCC	0.7 [0.6 - 0.7]	0.8 [0.8 - 0.9]
PAC	0.5 [0.5 - 0.6]	0.7 [0.6 - 0.8]
PDL	0.5 [0.4 - 0.5]	0.7 [0.6 - 0.7]
France métropolitaine	0.5 [0.5 - 0.5]	0.7 [0.7 - 0.7]

Projections pour les semaines à venir

Nous utilisons deux approches pour anticiper la dynamique des cas et des hospitalisations pour le variant Delta dans les semaines qui viennent, sous différentes hypothèses. Ces projections ne prennent pas en compte les personnes infectées par des virus non-Delta, dont le nombre continue à décroître de façon importante.

Modèle de croissance exponentielle simple

Le modèle de croissance exponentiel présenté dans la partie précédente est utilisé pour projeter la dynamique des cas Delta, pour différentes hypothèses sur le taux de croissance de l'épidémie dans les semaines qui viennent. Ce modèle ne prend pas en compte l'augmentation de la couverture vaccinale sur la période d'étude.

D'après ce modèle, on pourrait atteindre environ 40,000 cas Delta par jour le 1er août si la croissance exponentielle se poursuit au rythme actuel ($R_d=2.0$). On atteindrait 11,000 et 24,000 cas Delta par jour le 1er août si R_d descendait à 1.5 ou à 1.8 à compter du 8 juillet (Figure 2A). Étant donné le taux de croissance de Delta qui est très supérieur à celui des autres virus, on s'attend à ce que l'écrasante majorité des cas soit rapidement infectée par Delta (Figure 2B). Étant donné la dynamique de décroissance des virus non-Delta, la Figure Supplémentaire 2 montre que le nombre de cas Delta est rapidement une bonne approximation du nombre total de cas.

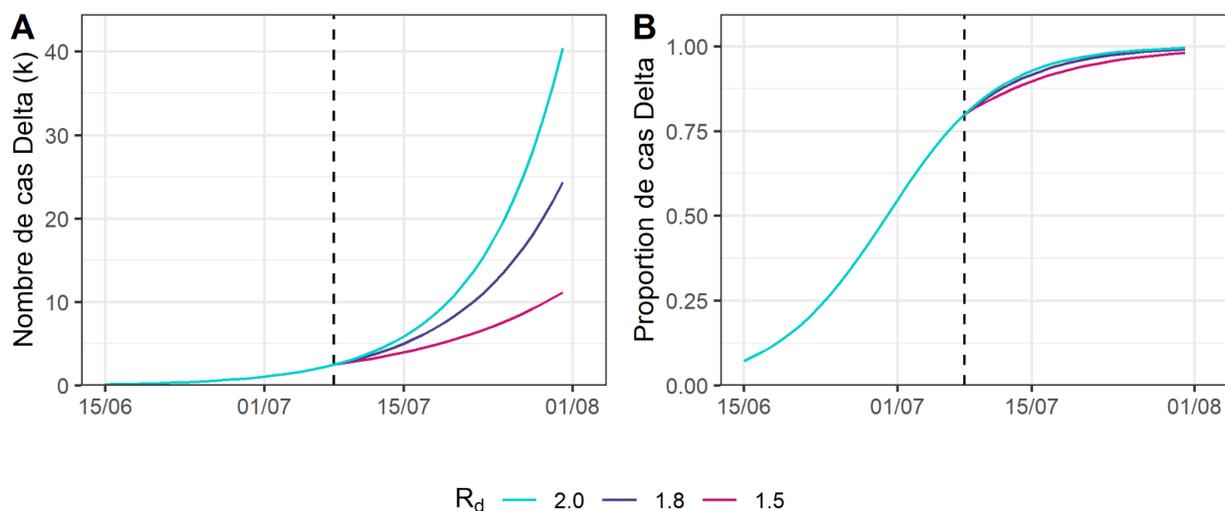


Figure 2 : Projections du nombre quotidien de cas Delta (A) et de la proportion quotidienne de variant Delta parmi les cas (B) en France métropolitaine (hors Corse) pour différentes hypothèses sur le nombre de reproduction effectif du variant Delta $R_d=2$, 1.8 ou 1.5 à compter du 8 juillet 2021, en utilisant un modèle simple de croissance exponentielle.

Les projections par région sont détaillées dans les Figures 3 et 4 ci-dessous.

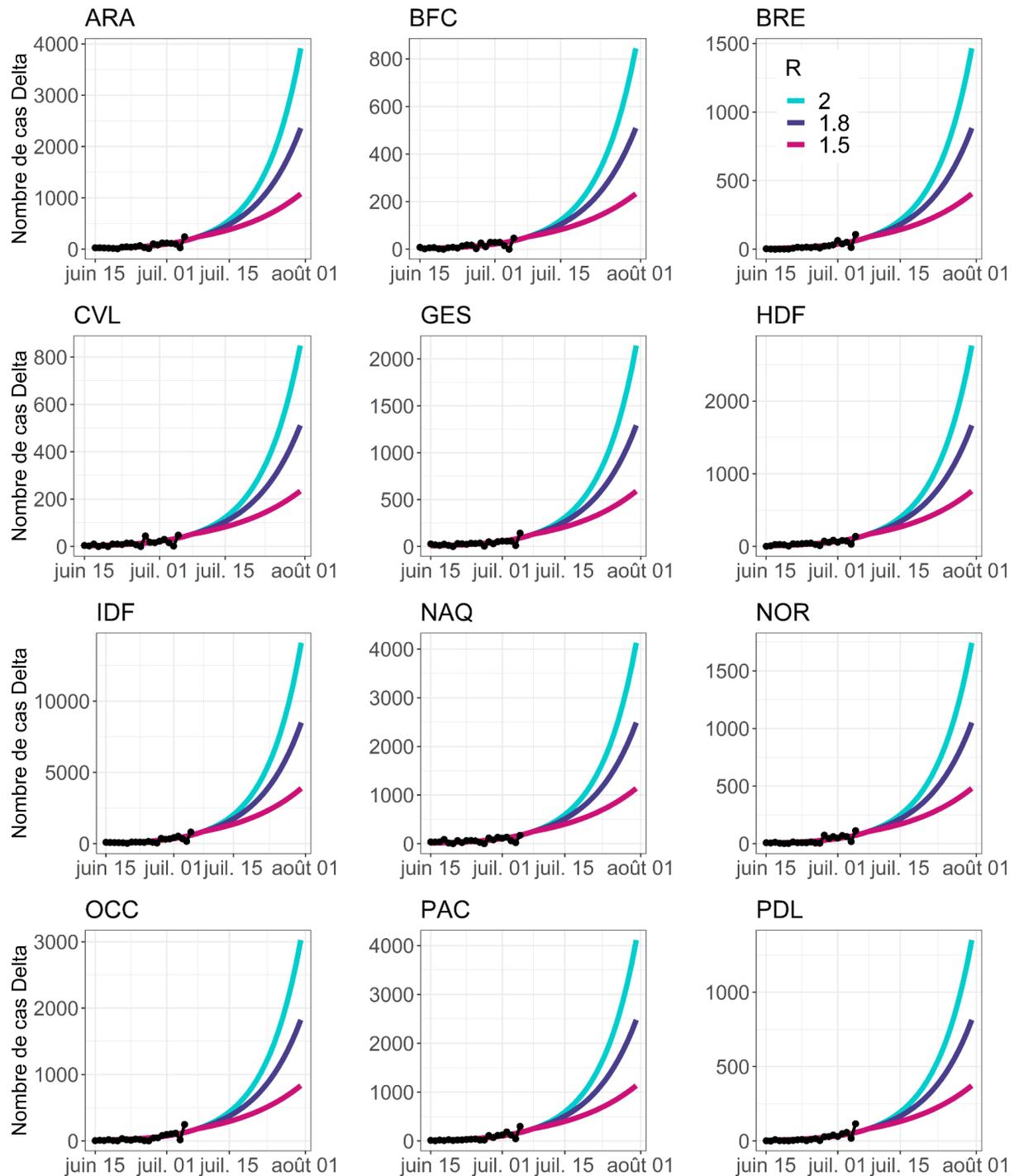


Figure 3 : Projections du nombre quotidien de cas Delta dans les régions pour différentes hypothèses sur le nombre de reproduction effectif du variant Delta $R_e=2$, 1.8 ou 1.5 à compter du 8 juillet 2021, en utilisant un modèle simple de croissance exponentielle. Les points noirs montrent les données reconstruites.

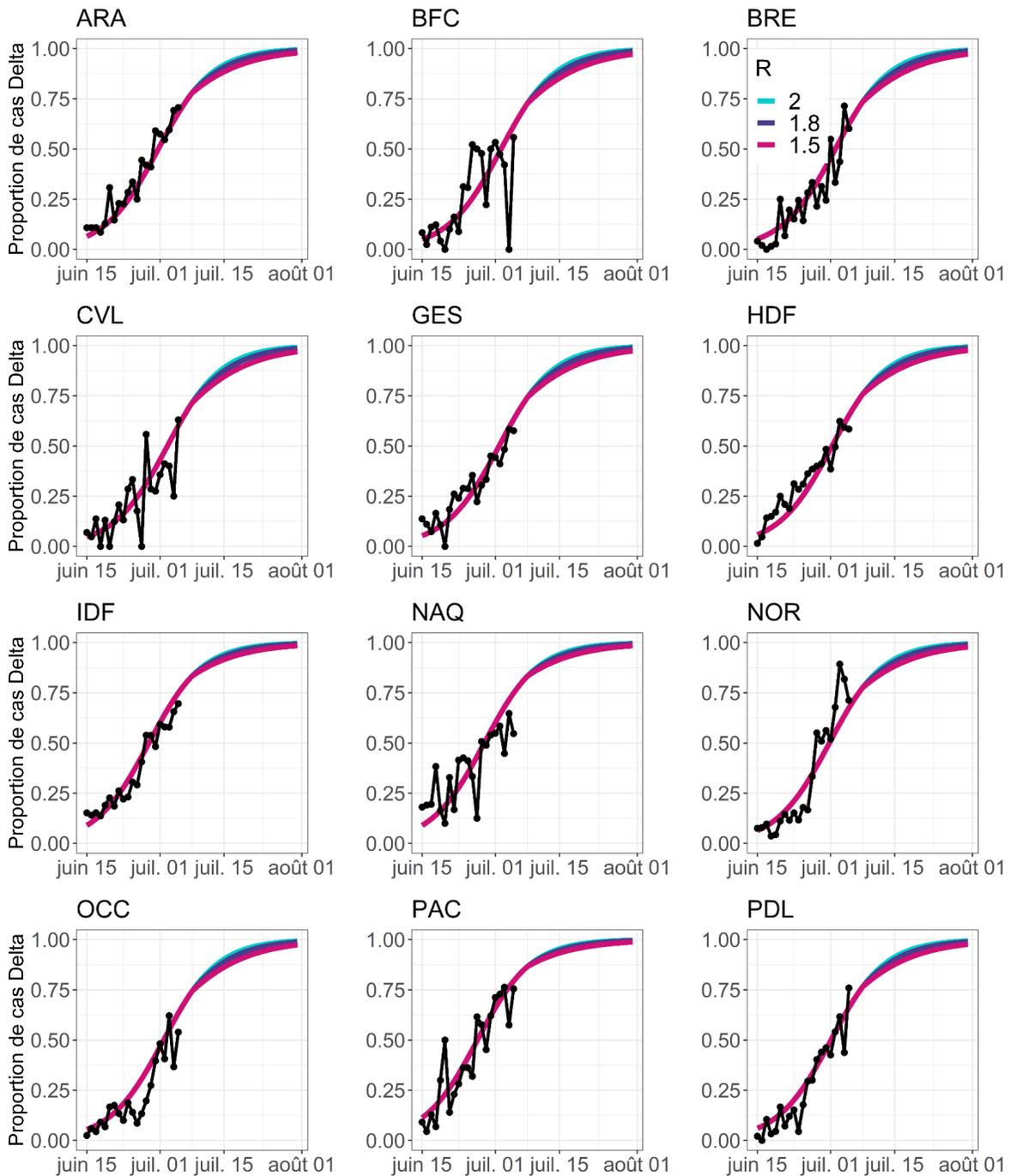


Figure 4 : Projections de la proportion quotidienne de variants Delta parmi les cas, dans les régions pour différentes hypothèses sur le nombre de reproduction effectif du variant Delta $R_d=2$, 1.8 ou 1.5 à compter du 8 juillet 2021, en utilisant un modèle simple de croissance exponentielle. Les points noirs montrent les données.

Modèle mathématique prenant en compte l'immunité naturelle et vaccinale ainsi que les dynamiques de transmission et les risques par groupes d'âge

Nous utilisons un modèle mathématique plus sophistiqué développé par notre équipe qui prend en compte l'immunité naturelle et vaccinale, l'augmentation à venir de la couverture vaccinale ainsi que les dynamiques de transmission et les risques par groupe d'âge. Les détails de ce modèle sont présentés par Bosetti et al¹. Les hypothèses clés sont:

- Efficacité des vaccins : 15 jours après avoir reçu leur première dose, les personnes vaccinées ont un risque d'hospitalisation qui décroît de 90%, un risque d'infection qui décroît de 80% et un risque de transmission si elles sont infectées qui décroît de 50%. Nous présentons également une analyse de sensibilité où les personnes vaccinées auraient un risque d'hospitalisation réduit de 95%.
- Scénario de distribution des vaccins : Nous faisons l'hypothèse que les vaccins sont distribués à un rythme de 500,000 doses par jour (400,000 vaccins à ARNm, 50,000 Vaxzevria et 50,000 Janssen) avec un délai entre les doses de 6 semaines pour les vaccins à ARNm et de 12 semaines pour Vaxzevria. Nous faisons l'hypothèse d'une couverture vaccinale cible de 30% chez les 12-17 ans, 70% chez les 18-59 ans et 90% chez les plus de 60 ans.
- Probabilité et durée de passage en soins critiques : Nous faisons l'hypothèse que la probabilité d'admission en soins critiques dans les différents groupes d'âge est la même que celle qui a été observée parmi les patients admis à l'hôpital au cours du mois de mars 2021 avec une durée de passage en soins critiques de 14.6 jours.

Le modèle reproduit bien la dynamique des admissions à l'hôpital et en soins critiques jusque début juillet (Figure Supplémentaire 3).

La Figure 5 compare les trajectoires du nombre de cas Delta obtenues à partir du modèle exponentiel et à partir du modèle mathématique qui prend en compte l'immunité naturelle et vaccinale. Les deux modèles projettent des nombres de cas similaires à court terme. Comme attendu, à plus long terme, les nombres de cas projetés par le modèle exponentiel (qui ne prend pas en compte l'augmentation de la couverture vaccinale) sont légèrement supérieurs à ceux projetés par le modèle prenant en compte l'immunité naturelle et vaccinale.

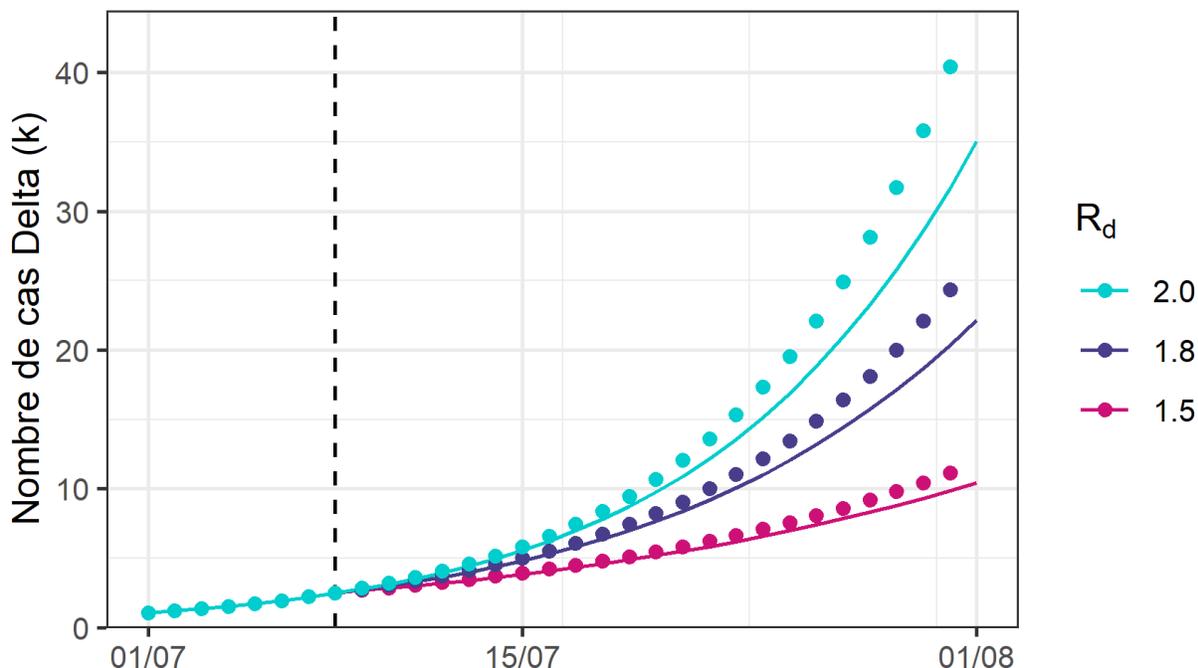


Figure 5 : Comparaison des projections du nombre de cas Delta réalisées avec le modèle exponentiel (points) et le modèle prenant en compte l'immunité naturelle et vaccinale (lignes), pour différentes valeurs du nombre de reproduction effectif du variant Delta $R_d=2$, 1.8 ou 1.5 après le 8 juillet 2021. La ligne verticale en pointillé indique la date de changement du taux de transmission.

Sous l'hypothèse que 50% des personnes infectées sont détectées par la surveillance, ce modèle anticipe qu'on pourrait atteindre 35,000 cas Delta par jour le 1 août si le taux de transmission devait rester inchangé ($R_d=2.0$ le 8 juillet). Le nombre de cas le 1 août pourrait être réduit à 10,000 ou 22,000 si ce taux diminuait à partir du 8 juillet pour passer à $R_d=1.5$ ou $R_d=1.8$ le 8 juillet. D'ici le 1er octobre 2021, le nombre de cas pourrait atteindre un pic de 150,000, 96,000 et 37,000 cas par jour si la valeur de R_d à partir du 8 juillet était égale à 2.0, 1.8 ou 1.5 (Figure 6). Selon la valeur de R_d , ce pic pourrait être atteint entre la deuxième moitié d'août et mi-septembre.

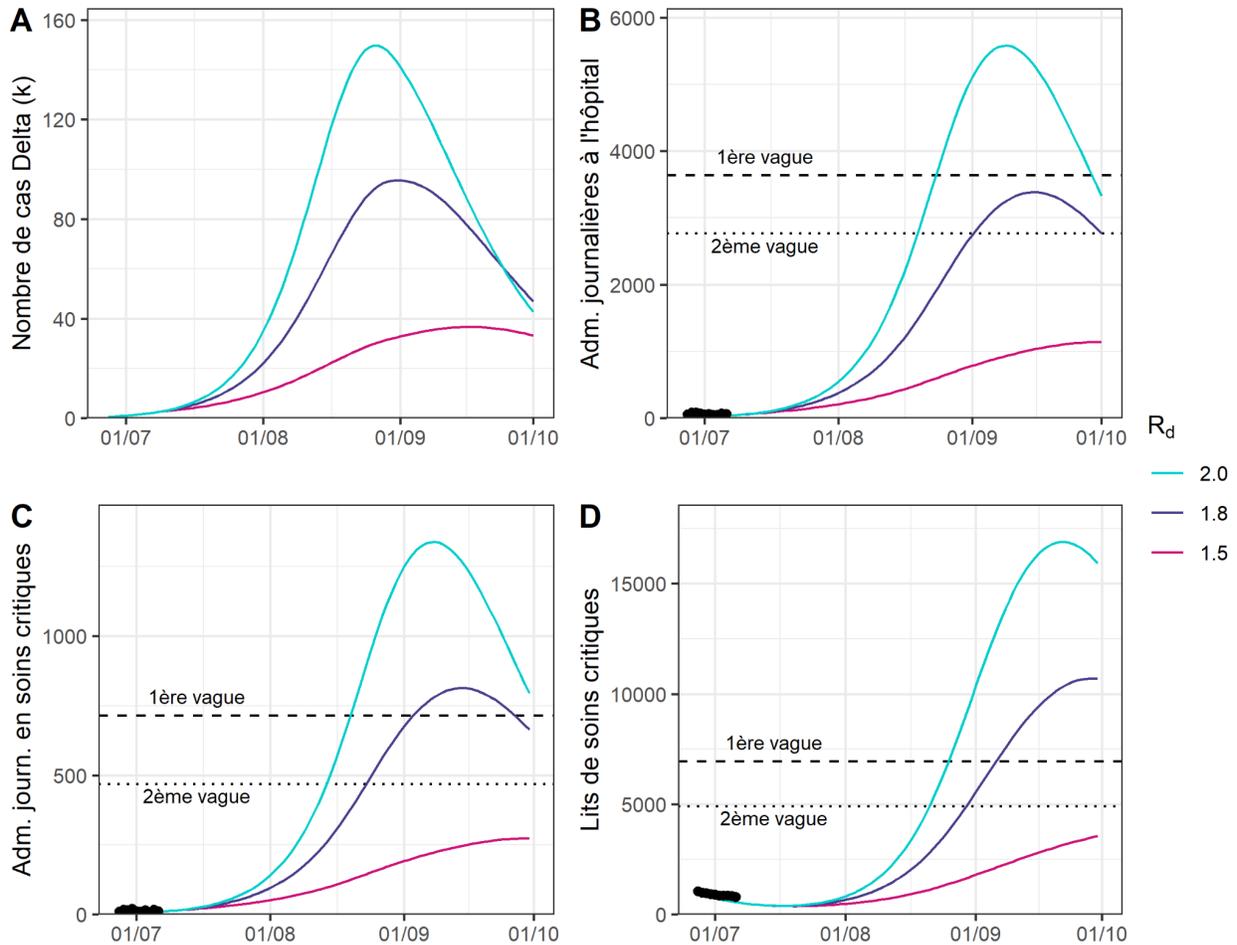


Figure 6 : Projections du nombre de cas et d'hospitalisations de patients infectés par le variant Delta jusqu'au 1er octobre sous différentes hypothèses concernant l'évolution du taux de transmission ($R_d=2, 1.8$ ou 1.5 le 8 Juillet 2021). **A.** Nombre de cas de variant Delta. **B.** Admissions journalières à l'hôpital de patients infectés par le variant Delta. **C.** Admissions journalières en soins critiques de patients infectés par le variant Delta. **D.** Lits de soins critiques de patients infectés par le variant Delta. Les lignes verticales en pointillé indiquent les valeurs observées au pic de la première et de la deuxième vague (printemps et automne 2020). Les points noirs dans B,C et D représentent les effectifs rapportés dans la base SI-VIC.

Dans tous les scénarios, le nombre journalier d'admissions à l'hôpital de patients Delta reste relativement faible le 1er août, de l'ordre de 200-550 admissions à l'hôpital et 50-130 admissions en soins critiques par jour selon la valeur de R_d . Cependant, dans certains scénarios, on observe une augmentation importante de la pression sur l'hôpital en août et en septembre. Par exemple, dans le scénario avec $R_d=2.0$, le nombre journalier d'admissions à l'hôpital pourrait atteindre mi-août les valeurs observées lors de la deuxième vague (novembre 2020), avec un pic début septembre de l'ordre de 5600 admissions à l'hôpital et 13500

admissions en soins critiques. Ces valeurs sont supérieures à celles observées au pic du printemps 2020 en France métropolitaine (3650 admissions à l'hôpital et 710 admissions en soins critiques).

Une réduction du taux de transmission correspondant à $R_d=1.8$ (10% de réduction du taux de transmission) conduirait à un pic d'hospitalisation d'ampleur similaire à celui de la première vague de 2020. Cependant, du fait d'une population plus jeune de patients hospitalisés, le retentissement pour les services de soins critiques resterait supérieur à celui de la première vague de 2020. Une réduction supérieure du taux de transmission correspondant à $R_d=1.5$ (25% de réduction du taux de transmission) permettrait de réduire de façon importante l'impact de la vague sur le système de santé (pic des admissions à l'hôpital de 1150 et des admissions en soins critiques de 270).

Références

1. Bosetti, P. et al. Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France. (2021).

Figures Supplémentaires

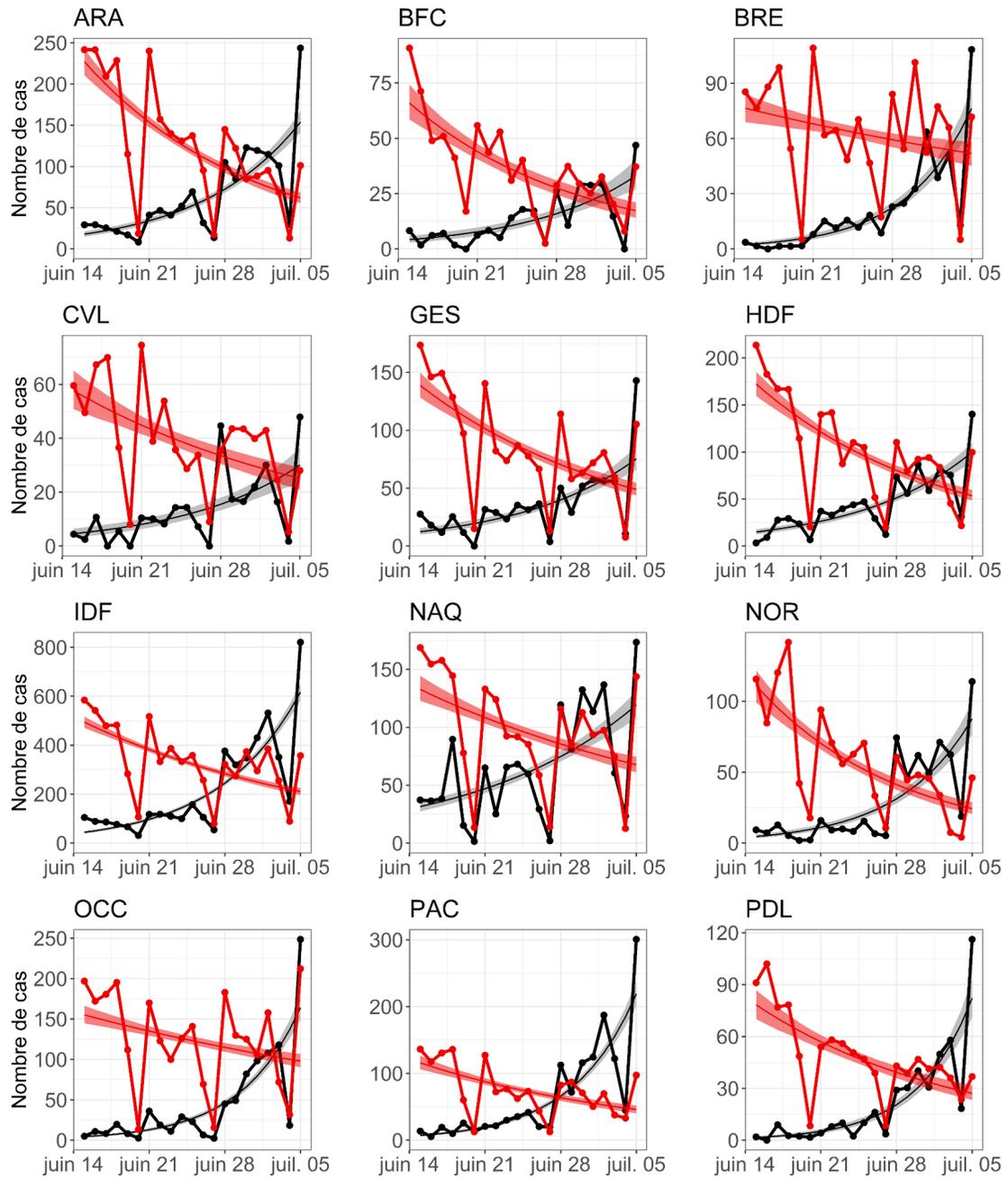


Figure Supplémentaire 1 : Reconstruction de la dynamique du nombre de cas non-Delta (en rouge), dans les différentes régions. Le nombre reconstruit de cas Delta est indiqué en noir.

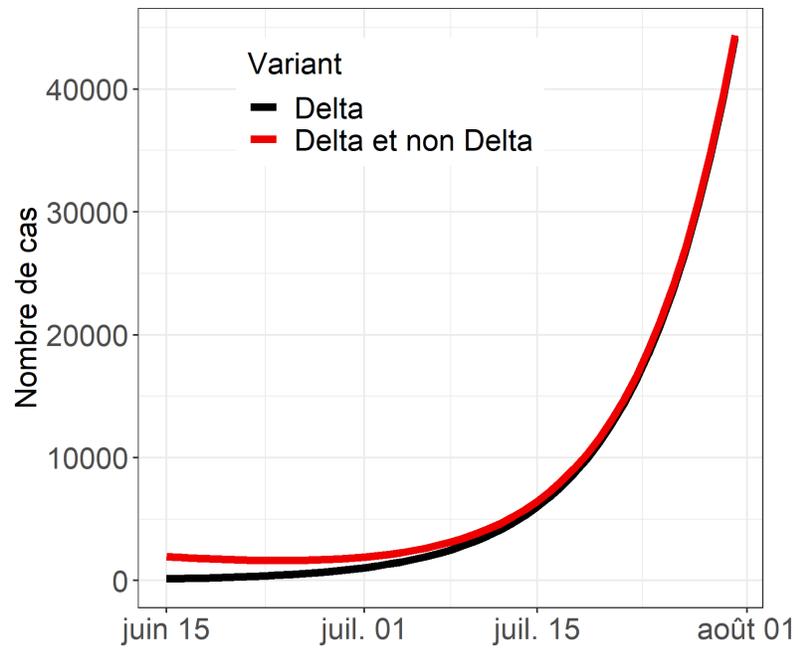


Figure Supplémentaire 2: Projections du nombre de cas Delta (en rouge) et du nombre de cas total (Delta et non-Delta; en noir) jusqu'au 31 juillet au niveau national, sous l'hypothèse d'un nombre de reproduction effectif du variant Delta $R_d=2$.

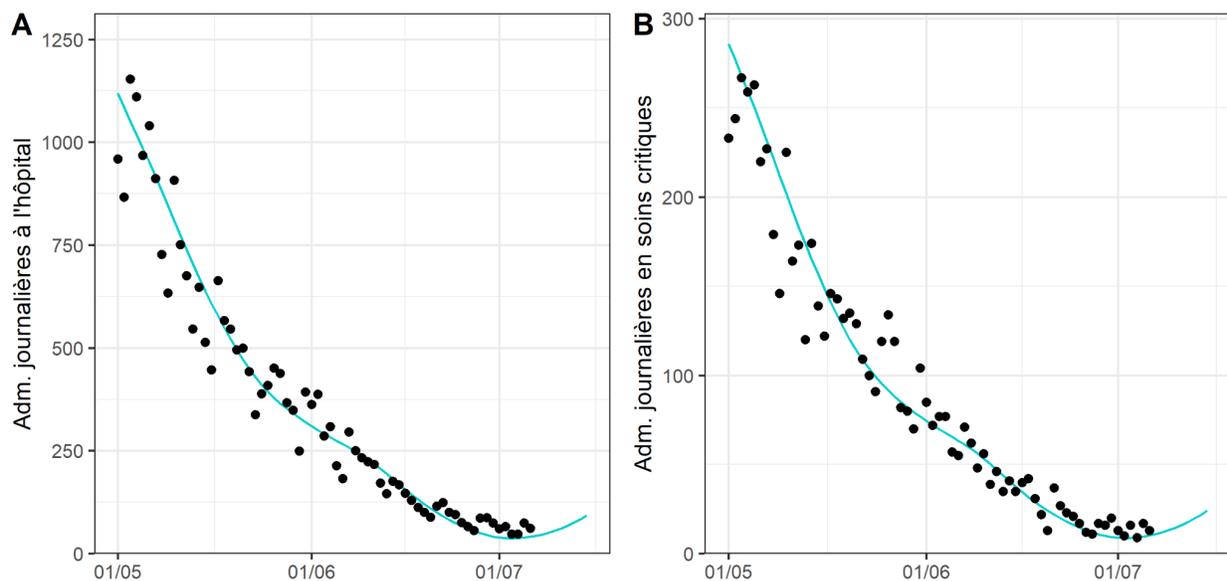


Figure Supplémentaire 3 : Adéquation des projections du modèle mathématique prenant en compte l'immunité naturelle et vaccinale aux données d'admissions journalières à l'hôpital (A) et en soins critiques (B) en France métropolitaine (hors Corse). Les points correspondent aux données de la base SI-VIC et la ligne aux projections du modèle mathématique prenant en compte l'immunité naturelle et vaccinale.

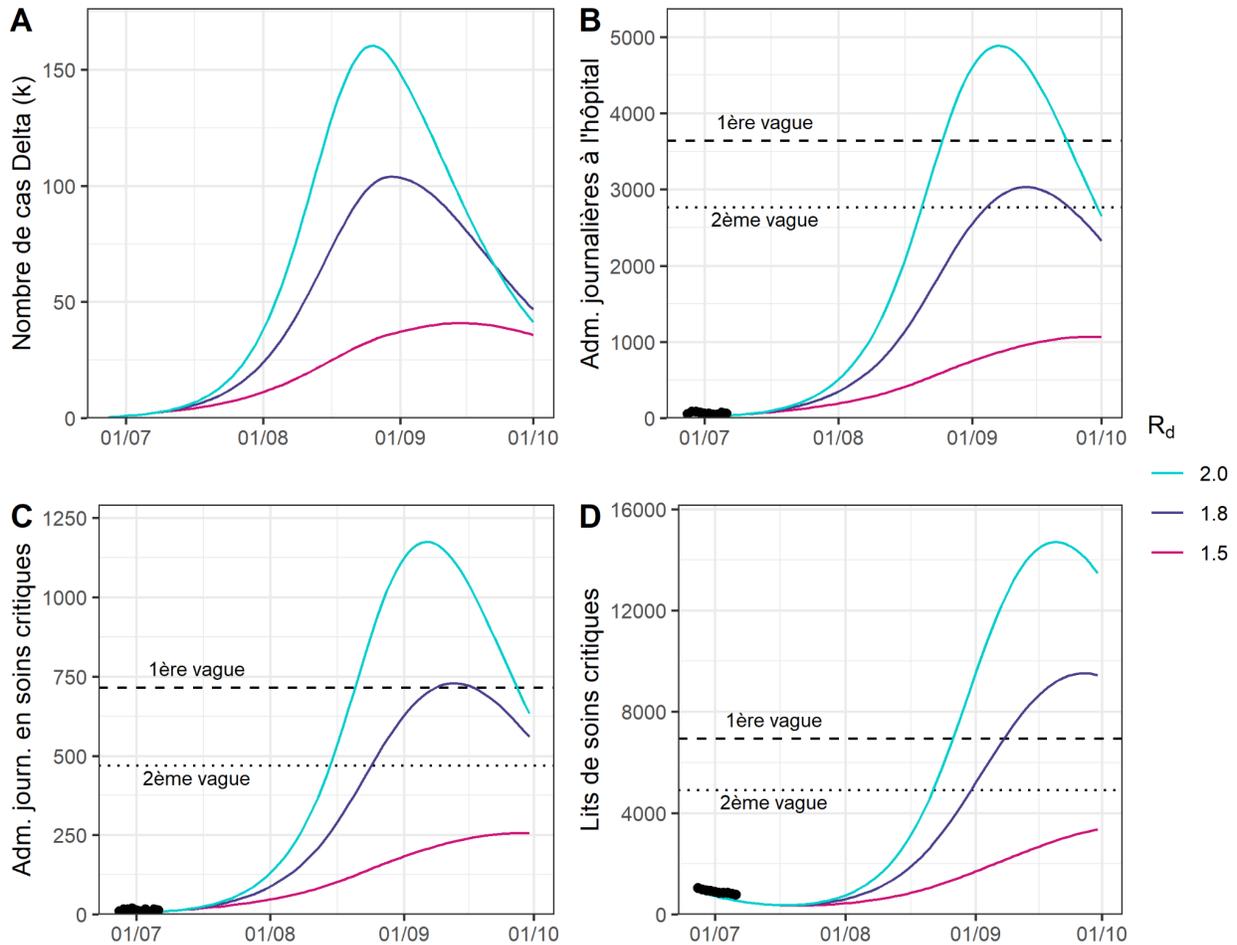


Figure Supplémentaire 4 : Analyse de sensibilité en considérant que les vaccins réduisent de 95% le risque de développer une forme sévère. Projections du nombre de cas et d'hospitalisations de patients infectés par le variant Delta jusqu'au 1er octobre sous différentes hypothèses concernant l'évolution du taux de transmission ($R_d=2$, 1.8 ou 1.5 le 8 Juillet 2021). **A.** Nombre de cas de variant Delta. **B.** Admissions journalières à l'hôpital de patients infectés par le variant Delta. **C.** Admissions journalières en soins critiques de patients infectés par le variant Delta. **D.** Lits de soins critiques de patients infectés par le variant Delta. Les lignes verticales en pointillé indiquent les valeurs observées au pic de la première et de la deuxième vague (printemps et automne 2020). Les points noirs dans B,C et D représentent les effectifs rapportés dans la base SI-VIC.