Scénarios de levée des mesures de freinage

26 avril 2021

Alessio Andronico, Cécile Tran Kiem, Paolo Bosetti, Simon Cauchemez Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur Correspondance: simon.cauchemez@pasteur.fr

AVERTISSEMENTS: Nous présentons des scénarios concernant l'évolution possible de l'épidémie de SARS-CoV-2 selon différentes hypothèses. Ces scénarios ne sont pas des prévisions. Les trajectoires décrites dépendent des hypothèses faites; si les hypothèses ne se réalisent pas, la dynamique observée pourra être différente des projections.

Résumé des hypothèses, des résultats principaux et des limites

- Méthode: A l'aide de modèles mathématiques, nous construisons des scénarios décrivant l'évolution possible de l'épidémie jusqu'à l'été en considérant différentes hypothèses sur l'impact des mesures actuelles de freinage, le rythme de levée des mesures de contrôle et de la vaccination. Ces projections prennent en compte l'augmentation de la transmissibilité et du risque d'hospitalisation liée au variant B.1.1.7 ainsi que l'effet du climat sur la transmission. Nous définissons un scénario réaliste de levée partielle des mesures de contrôle dans un contexte estival en nous appuyant sur ce qui a été observé durant l'été 2020.
- Résultats du scénario de référence: Dans notre scénario de référence où le variant B.1.1.7 est 60% plus transmissible que le virus historique et où les mesures de freinage conduisent à une réduction substantielle des hospitalisations,
 - Une remontée importante des hospitalisations pourrait être observée en cas de levée trop rapide des mesures de freinage le 15 mai, même sous des hypothèses optimistes concernant le rythme de vaccination.relachement
 - Une levée plus progressive de ces mesures pourrait permettre de décaler la reprise à un moment où la campagne de vaccination aura progressé, diminuant d'autant l'intensité de cette reprise.
 - Le passage de 350k à 500k doses de vaccins distribuées par jour permettrait de réduire de façon substantielle l'intensité de la reprise.

Résultats de l'étude de sensibilité:

- Les projections sont dégradées si la diminution des hospitalisations du fait des mesures de freinage est plus lente que dans notre scénario de référence.
- Les projections sont plus favorables si l'augmentation de la transmissibilité du variant B.1.1.7 par rapport au virus historique est plus faible dans des conditions estivales (40% versus 60% dans le scénario de référence). Dans ce cas, un rebond épidémique resterait possible mais avec un pic de plus petite taille que celui de la troisième vague.

Discussion et limites:

 Il est difficile de quantifier l'impact du climat sur la transmission. Dans ce contexte, nous avons utilisé les conditions de contrôle de l'épidémie durant l'été 2020 pour définir un scénario réaliste de levée partielle des mesures de contrôle dans un contexte estival. Il est probable que les conditions de transmission en mai-juin soient à mi-chemin entre celles de l'hiver et celles de l'été (du fait de facteurs climatiques ou en termes de mixage social). Les projections faites sous l'hypothèse que les conditions de contrôle de l'été 2020 seront mises en œuvre en mai-juin 2021 sont donc sans doute trop optimistes. On note toutefois que, durant l'été 2020, le port du masque n'était pas systématique et qu'un nombre plus limité de tests étaient réalisés. Malgré ces limites, cette approche par analogie montre que l'effet du climat sur la transmission n'est a priori pas suffisant pour éviter un rebond de l'épidémie. L'accélération de la vaccination combinée au maintien d'un certain niveau de contrôle de l'épidémie sera essentielle pour éviter un tel rebond.

- Les projections sont plus favorables si l'avantage de transmission du variant B.1.1.7 est moins important dans un contexte de relâchement estival que ce qui a été observé cet hiver. Nous manquons pour l'instant de recul pour pouvoir tester cette hypothèse.
- Nous faisons délibérément des hypothèses optimistes sur le rythme de vaccination ainsi que sur la proportion de la population qui acceptera de se faire vacciner. Les projections seront dégradées si nous ne réussissons pas à atteindre ces objectifs.
- Nos projections ne prennent pas en compte la fin des restrictions de déplacement et la réouverture des collèges et lycées qui surviendront le 3 mai et pourraient conduire à une augmentation du taux de transmission.
- Le modèle ne prend pas en compte l'émergence de variants pour lesquels l'efficacité du vaccin pourrait être plus limitée, comme les variants sud-africain B.1.351 et brésilien P1
- Nous faisons l'hypothèse que les personnes infectées par SARS-CoV-2 sont protégées contre la réinfection. Les projections seront dégradées si une proportion de ces personnes perd leur immunité.
- Nous avons présenté des projections pour la France métropolitaine. La dynamique de l'épidémie peut varier de façon importante d'une région à l'autre. Certaines régions comme l'Ile-de-France ont <u>une proportion plus importante de leur population qui a été infectée</u> (Hozé et al. 2021), ce qui pourrait en partie les protéger. Cependant, il est probable que ces régions ont été plus impactées car on y trouve des conditions plus propices à la transmission (par exemple densité de population plus élevée).

Modèle et construction des scénarios

Modèle

Nous utilisons un modèle mathématique qui décrit la dynamique de transmission de SARS-CoV-2 dans les différents groupes d'âge de la population française (Salje et al. 2020). Il a été amélioré pour prendre en compte l'effet de la vaccination et du variant B.1.1.7 sur l'épidémie (Bosetti et al. 2021; Tran Kiem et al. 2021). Ce modèle est utilisé pour informer la définition de la stratégie vaccinale de la Haute Autorité de Santé et la réflexion stratégique du Conseil Scientifique sur la course entre variants et vaccins. Dès le 8 février 2021, ce modèle avait anticipé que le couvre-feu serait efficace pour contenir la circulation du virus historique mais qu'il n'empêcherait pas une augmentation importante des hospitalisations en l'absence de mesures supplémentaires, du fait du variant B.1.1.7. La figure ci-dessous compare la projection du nombre de lits de soins critiques occupés faite le 8 février 2021 aux données recueillies depuis cette date, dans un scénario où le couvre-feu ne serait pas renforcé:

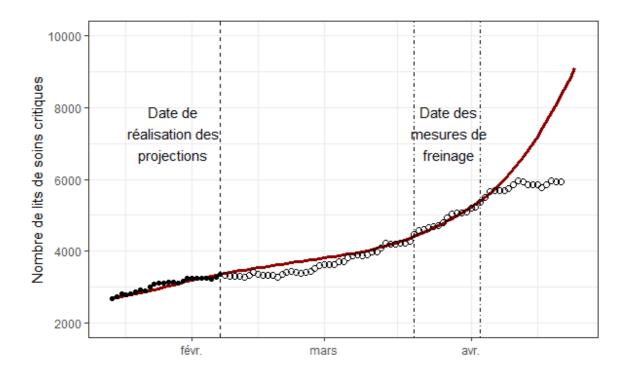


Figure 1: Comparaison de la trajectoire du nombre de lits de soins critiques <u>réalisée par le</u> <u>modèle le 8 février</u> (courbe rouge) aux données SI-VIC recueillies depuis cette date (points blancs). La projection a été faite le 8 février, avec les données disponibles à cette date (points noirs), dans un scénario sans renforcement des mesures de contrôle et où le variant B.1.1.7 est 50% plus transmissible que le virus historique.

Hypothèses et scénarios

- Caractéristiques du variant dominant B.1.1.7: Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que le variant B.1.1.7 est 60% plus transmissible que le virus historique, en accord avec les estimations faites en France et à l'étranger (Gaymard et al. 2021; Volz et al. 2021; Davies et al. 2021). On ne peut exclure que cet écart soit modifié lorsque les conditions de contrôle de l'épidémie ou le climat changent. Nous explorons donc également un scénario où la transmissibilité du variant B.1.1.7 serait 40% plus élevée que celle du virus historique dans les mois qui viennent.¹ Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que la probabilité d'hospitalisation augmente de 64% lorsqu'on est infecté par B.1.1.7 (Bager et al. 2021).
- Impact des mesures actuelles de freinage sur l'épidémie: nous considérons i) un scénario où les mesures actuelles de freinage conduisent à une réduction substantielle des hospitalisations et ii) un scénario où les hospitalisations diminuent de façon plus lente. Ces deux scénarios restaient possibles dans nos projections à court terme datées du 26 avril.
- Levée partielle des mesures de freinage et impact du climat sur la transmission:
 - Date de la levée partielle des mesures de freinage: Nous faisons l'hypothèse que le taux de transmission est modifié le 15 mai du fait d'une levée partielle des mesures de freinage.
 - L'été 2020 comme scénario de levée partielle des mesures de contrôle dans un contexte estival: Le climat a un impact sur le taux de transmission du virus SARS-CoV-2 qui reste difficile à quantifier. Afin de construire des scénarios aussi réalistes que possible de circulation du virus dans un contexte de levée partielle des mesures de contrôle et de températures estivales, nous considérons les conditions de contrôle de l'épidémie durant l'été 2020 comme scénario de référence. L'analyse de la dynamique des hospitalisations indique qu'à l'époque, le nombre de reproduction de base (c'est-à-dire, le nombre moyen de personnes infectées par un cas s'il n'y a pas d'immunité dans la population) du virus historique était proche de R_{0-bist}=1.3.
 - Rythme de levée des mesures de freinage à compter du 15 mai: Nous présentons des scénarios où la levée des mesures de contrôle est plus ou moins importante entre le 15 mai et le 1er juillet (R_{0-hist} compris entre 1.0 et 1.3). Dans tous les scénarios, à compter du 1er juillet 2021, le contrôle de l'épidémie est similaire à ce qu'il était durant l'été 2020 (R_{0-hist}=1.3).
- Stratégie de vaccination: Dans le cadre de cette analyse, nous prenons en compte le rythme journalier de distribution des doses de vaccin dans les différents groupes d'âge depuis le début de la campagne de vaccination. Pour les mois à venir, nous étudions l'impact qu'une vaccination priorisée par ordre décroissant d'âge pourrait avoir sur le nombre d'admissions journalières à l'hôpital. Nous prenons en compte les contraintes imposées par le délai entre les doses (à partir de mi-avril, 6 semaines pour les vaccins à ARNm, 12 semaines pour le vaccin AstraZeneca et schéma à une dose pour le vaccin Janssen), le rythme de vaccination et le nombre de doses prévues dans le calendrier de livraison. Nous ne considérons que les vaccins disposant d'une autorisation de mise sur le marché (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca et Janssen). Nous faisons l'hypothèse que la distribution du vaccin AstraZeneca est restreinte aux individus âgés de plus de 50

-

 $^{^{1}}$ La relation entre le nombre de reproduction de base du variant B.1.1.7 et du virus historique est donc $R_{0\text{-B.1.1.7}}$ =1.6 $xR_{0\text{-hist}}$ ou $R_{0\text{-B.1.1.7}}$ =1.4 $xR_{0\text{-hist}}$ selon le scénario.

ans. Le calendrier de livraison (en millions de doses) utilisé est détaillé dans le tableau suivant:

Mois	Avril	Mai	Juin	Juillet-Décembre
Pfizer/BioNTech	7.7	7.6	15.3	37.5
Moderna	0.9	1.7	2.6	47.3
AstraZeneca	3.0	3.5	4.4	28.6
Janssen	0.6	1.7	5.8	21.9

Nous faisons l'hypothèse d'un taux de perte de 5% par rapport au calendrier détaillé ci-dessus. Cela signifie que 95% des doses livrées peuvent être distribuées. Nous fixons le taux d'adhésion à la vaccination à 85% pour les individus de plus de 65 ans et à 70% pour les 18-64 ans.

Nous faisons l'hypothèse que tous les vaccins ont une efficacité de 90% sur le risque de développement de formes sévères de COVID-19 et de 80% sur le risque d'infection. Ces hypothèses sont cohérentes avec les premières évaluations de l'efficacité des vaccins dans des conditions d'utilisation réelle. Nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale est atteinte 15 jours après la distribution de la première dose.

Nous explorons plusieurs scénarios concernant le rythme de distribution des doses de vaccin, qu'il s'agisse d'une première ou d'une deuxième dose: (i) un scénario 350,000 doses par jour (250,000 pour les vaccins à ARNm, 50,000 pour le vaccin AstraZeneca et 50,000 pour le vaccin Janssen), (ii) un scénario de 500,000 doses par jour (400,000 pour les vaccins à ARNm, 50,000 pour le vaccin AstraZeneca et 50,000 pour le vaccin Janssen). A titre de comparaison, 357,000 doses ont été distribuées en moyenne au cours de la semaine du 12 Avril 2021 (source: data.gouv.fr).

Résultats

Scénarios de levée partielle des mesures de freinage, si ces mesures ont un impact substantiel sur l'épidémie

Pour le scénario où les mesures actuelles de freinage ont un impact substantiel sur l'épidémie, la Figure 2 ci-dessous présente la dynamique des hospitalisations anticipée par le modèle en fonction des hypothèses faites sur le rythme de levée des mesures de contrôle à compter du 15 mai, sur le nombre de doses de vaccins distribuées par jour (colonne de gauche: 350k/jour; colonne de droite 500k/jour) et sur l'augmentation de la transmissibilité du variant B.1.1.7 par rapport au virus historique (figures du haut: scénario de référence à 60%; figures du bas:

scénario plus optimiste à 40%). Les lignes de couleurs montrent des scénarios où la levée des mesures de contrôle est plus ou moins importante entre le 15 mai et le 1er juillet (R_{0-hist} compris entre 1.0 et 1.3; voir méthodes); dans tous les scénarios, à compter du 1er juillet 2021, le contrôle de l'épidémie est similaire à ce qu'il était durant l'été 2020 (R_{0-hist} =1.3; voir méthodes).

Dans le scénario de référence où le variant B.1.1.7 est 60% plus transmissible que le virus historique (figures du haut), une levée trop rapide des mesures de contrôle le 15 mai pourrait conduire à une remontée importante des hospitalisations (lignes rouges et orange), même sous des hypothèses optimistes concernant le rythme de vaccination (Figure 2B). Une levée progressive (lignes violettes et bleues) permettrait de décaler la reprise à un moment où la campagne de vaccination aura progressé, diminuant d'autant l'intensité de cette reprise. Le passage de 350k doses (Figure 2A) à 500k doses par jour (Figure 2B) pourrait réduire de façon substantielle l'intensité de la reprise.

Dans le scénario plus optimiste où le variant B.1.1.7 est 40% plus transmissible que le virus historique dans les mois qui viennent (figures du bas), un rebond resterait possible mais son amplitude serait nettement moins importante que dans le scénario de référence, avec un pic de plus petite taille que celui de la troisième vague.

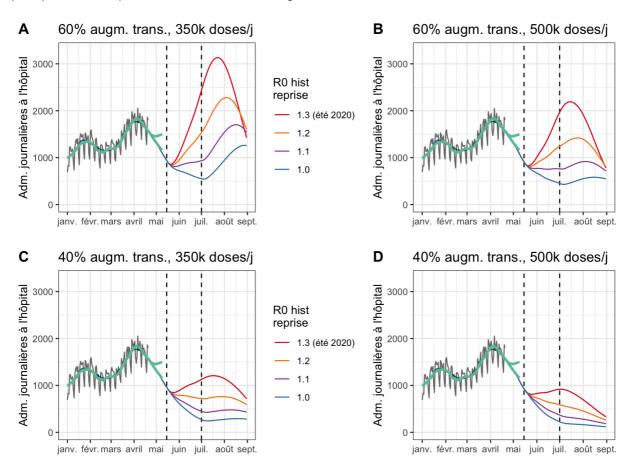


Figure 2: Admissions journalières à l'hôpital anticipées par le modèle en fonction des hypothèses faites sur le rythme de levée des mesures de contrôle à compter du 15 mai, sur le nombre de doses de vaccins distribuées par jour (colonne de gauche: 350k/jour; colonne de droite 500k/jour) et sur l'augmentation de la transmissibilité du variant B.1.1.7 par rapport au virus historique (figures du haut: scénario de référence à 60%; figures du bas: scénario plus optimiste à 40%), dans le scénario où les mesures actuelles de freinage ont un impact substantiel sur l'épidémie. Les lignes de couleurs montrent des scénarios où la levée des mesures de contrôle est plus ou moins importante entre le 15 mai et le 1er juillet (R_{0-hist} compris entre 1.0 et 1.3; voir méthodes); dans tous les scénarios, à compter du 1er juillet 2021, le contrôle de l'épidémie est similaire à ce qu'il était durant l'été 2020 (R_{0-hist}=1.3; voir méthodes). Les lignes vertes montrent 2 scénarios possibles sur la dynamique de court terme anticipés le 26 avril par notre modèle d'ensemble qui s'appuie sur plusieurs prédicteurs précoces.

Scénarios de levée des mesures de freinage, si ces mesures conduisent à une diminution plus lente des hospitalisations

La Figure 3 montre les projections dans un scénario alternatif où la diminution des hospitalisations durant la période actuelle de freinage est moins marquée. Ce scénario est possible d'après certains modèles utilisés pour faire nos projections à court terme. Dans ce cas, les projections sont dégradées par rapport au scénario de référence.

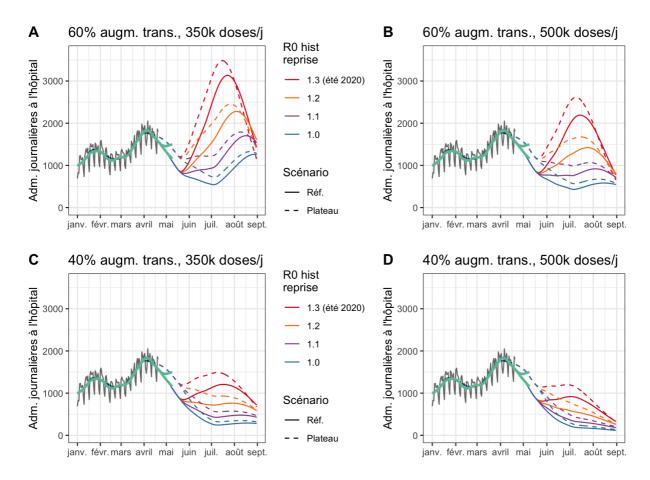


Figure 3: Comparaison des projections du nombre d'admissions journalières à l'hôpital dans le scénario de référence où il y a une réduction substantielle des hospitalisations (traits pleins) et dans un scénario alternatif où l'on observe une diminution moins marquée des hospitalisations (traits pointillés). Ces deux scénarios sont actuellement possibles (les lignes vertes montrent 2 scénarios possibles sur la dynamique de court terme <u>anticipés le 26 avril par notre modèle d'ensemble</u> qui s'appuie sur plusieurs prédicteurs précoces). Les légendes sont similaires à celles de la Figure 1. La colonne de gauche présente un scénario où l'on distribue 350k doses de vaccin par jour (500k par jour dans la colonne de droite). Les figures du haut s'appuient sur l'hypothèse d'une augmentation de la transmissibilité du variant B.1.1.7 de 60% (celles du bas: 40%). Les lignes de couleurs montrent des scénarios où la levée des mesures de contrôle est plus ou moins importante entre le 15 mai et le 1er juillet (R_{0-hist} compris entre 1.0 et 1.3; voir méthodes); dans tous les scénarios, à compter du 1er juillet 2021, le contrôle de l'épidémie est similaire à ce qu'il était durant l'été 2020 (R_{0-hist}=1.3; voir méthodes).

Discussion et limites

- Il est difficile de quantifier l'impact du climat sur la transmission. Dans ce contexte, nous avons utilisé les conditions de contrôle de l'épidémie durant l'été 2020 pour définir un scénario réaliste de levée partielle des mesures de contrôle dans un contexte estival. Il est probable que les conditions de transmission en mai-juin soient à mi-chemin entre celles de l'hiver et celles de l'été (du fait de facteurs climatiques ou en termes de mixage social). Les projections faites sous l'hypothèse que les conditions de contrôle de l'été 2020 seront mises en œuvre en mai-juin 2021 sont donc sans doute trop optimistes. On note toutefois que, durant l'été 2020, le port du masque n'était pas systématique et qu'un nombre plus limité de tests étaient réalisés. Malgré ces limites, cette approche par analogie montre que l'effet du climat sur la transmission n'est a priori pas suffisant pour éviter un rebond de l'épidémie. L'accélération de la vaccination combinée au maintien d'un certain niveau de contrôle de l'épidémie sera essentielle pour éviter un tel rebond.
- Les projections sont plus favorables si l'avantage de transmission du variant B.1.1.7 est moins important dans un contexte de relâchement estival que ce qui a été observé cet hiver. Nous manquons pour l'instant de recul pour pouvoir tester cette hypothèse.
- Nous faisons délibérément des hypothèses optimistes sur le rythme de vaccination ainsi que sur la proportion de la population qui acceptera de se faire vacciner. Les projections seront dégradées si nous ne réussissons pas à atteindre ces objectifs.
- Nos projections ne prennent pas en compte la fin des restrictions de déplacement et la réouverture des collèges et lycées qui surviendront le 3 mai et pourraient conduire à une augmentation du taux de transmission.
- Le modèle ne prend pas en compte l'émergence de variants pour lesquels l'efficacité du vaccin pourrait être plus limitée, comme les variants sud-africain B.1.351 et brésilien P.1.
- Nous faisons l'hypothèse que les personnes infectées par SARS-CoV-2 sont protégées contre la réinfection. Les projections seront dégradées si une proportion de ces personnes perd leur immunité.
- Nous avons présenté des projections pour la France métropolitaine. La dynamique de l'épidémie peut varier de façon importante d'une région à l'autre. Certaines régions comme l'Ile-de-France ont <u>une proportion plus importante de leur population qui a été infectée</u> (Hozé et al. 2021), ce qui pourrait en partie les protéger. Cependant, il est probable que ces régions ont été plus impactées car on y trouve des conditions plus propices à la transmission (par exemple densité de population plus élevée).

Références

Bager, Peter, Jan Wohlfahrt, Jannik Fonager, Mads Albertsen, Thomas Yssing Michaelsen, Camilla Holten Møller, Steen Ethelberg, et al. 2021. "Increased Risk of Hospitalisation Associated with Infection with SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in Denmark." SSRN Electronic Journal. https://doi.org/10.2139/ssrn.3792894.

Bosetti, Paolo, Cécile Tran Kiem, Alessio Andronico, Juliette Paireau, Daniel Levy Bruhl, Bruno

- Lina, Yazdan Yazdanpanah, et al. 2021. "A Race between SARS-CoV-2 Variants and Vaccination: The Case of the B.1.1.7 Variant in France," February. https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03149525/document.
- Davies, Nicholas G., Sam Abbott, Rosanna C. Barnard, Christopher I. Jarvis, Adam J. Kucharski, James D. Munday, Carl A. B. Pearson, et al. 2021. "Estimated Transmissibility and Impact of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England." *Science* 372 (6538). https://doi.org/10.1126/science.abg3055.
- Gaymard, Alexandre, Paolo Bosetti, Adeline Feri, Gregory Destras, Vincent Enouf, Alessio Andronico, Sonia Burrel, et al. 2021. "Early Assessment of Diffusion and Possible Expansion of SARS-CoV-2 Lineage 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Variant of Concern 202012/01) in France, January to March 2021." Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 26 (9). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.9.2100133.
- Hozé, Nathanaël, Juliette Paireau, Nathanaël Lapidus, Cécile Tran Kiem, Henrik Salje, Gianluca Severi, Mathilde Touvier, et al. 2021. "Monitoring the Proportion of the Population Infected by SARS-CoV-2 Using Age-Stratified Hospitalisation and Serological Data: A Modelling Study." *The Lancet. Public Health*, April. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00064-5.
- Salje, Henrik, Cécile Tran Kiem, Noémie Lefrancq, Noémie Courtejoie, Paolo Bosetti, Juliette Paireau, Alessio Andronico, et al. 2020. "Estimating the Burden of SARS-CoV-2 in France." *Science* 369 (6500): 208–11.
- Tran Kiem, Cécile, Clément Massonnaud, Daniel Levy-Bruhl, Chiara Poletto, Vittoria Colizza, Paolo Bosetti, Arnaud Fontanet, et al. 2021. "Short and Medium-Term Challenges for COVID-19 Vaccination: From Prioritisation to the Relaxation of Measures," April. https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03190243/document.
- Volz, Erik, Swapnil Mishra, Meera Chand, Jeffrey C. Barrett, Robert Johnson, Lily Geidelberg, Wes R. Hinsley, et al. 2021. "Assessing Transmissibility of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England." *Nature*, March. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x.