Avis du Conseil scientifique COVID-19

5 octobre 2021

UNE SITUATION APAISEE : QUAND ET COMMENT ALLEGER ?

Membres du Conseil scientifique associés à cet avis :

Jean-François Delfraissy, Président Laetitia Atlani-Duault, Anthropologue Daniel Benamouzig, Sociologue Lila Bouadma, Réanimatrice Simon Cauchemez, Modélisateur Catherine Chirouze, Infectiologue Angèle Consoli, Pédopsychiatre Pierre Louis Druais, Médecine de Ville Arnaud Fontanet, Epidémiologiste Marie-Aleth Grard, Milieu associatif Olivier Guérin, Gériatre Aymeril Hoang, Spécialiste des nouvelles technologies Thierry Lefrançois, Vétérinaire/One Health Bruno Lina, Virologue Denis Malvy, Infectiologue Yazdan Yazdanpanah, Infectiologue

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 5 octobre 2021 à 18H30.

Comme les autres avis du Conseil scientifique, cet avis a vocation à être rendu public.

Le Conseil scientifique COVID-19 a été saisi le 23 septembre 2021 par le Ministre des Solidarités et de la Santé sur la question d'un allègement des mesures visant à limiter la circulation du virus, notamment en ce qui concerne le champ des activités et lieux soumis au passe sanitaire, étant donnée l'amélioration constante de la situation épidémique en métropole depuis plusieurs semaines. Le Conseil scientifique a souhaité répondre avec une vision élargie par rapport à la saisine.

I. EVOLUTION DE L'EPIDEMIE SARS-CoV-2 ET ENJEUX FIN 2021 : UNE SITUATION APAISEE EN METROPOLE

A. LE SUCCES DE LA VACCINATION

Après environ 20 mois de pandémie, la situation sanitaire en Europe s'est considérablement améliorée grâce à la vaccination, initialement ciblée, puis de masse, associée à des mesures de restriction (variable selon les pays). Des connaissances scientifiques très nombreuses ont été acquises au cours des 12 derniers mois permettant de mieux éclairer les décisions politiques et stratégiques. Enfin, il existe une meilleure compréhension de l'infection par l'ensemble des citoyens dont la résilience et l'adhésion aux dispositions prises pour lutter contre l'épidémie sont, pour la plus grande partie d'entre eux, remarquables.

En France métropolitaine, la 4^{ème} vague liée au variant Delta, apparue très rapidement début juin 2021 a été, jusqu'ici, moins importante que prévue. Elle diminue rapidement depuis début septembre. Cette situation est en grande partie liée au succès de la vaccination en population générale, avec aujourd'hui environ 50,5 millions de Français vaccinés dont 73% des adolescents de 12 à 17 ans. Mais parallèlement, un nombre encore trop important de personnes à risque, en particulier les personnes âgées de plus de 75 ans, restent non vaccinées, plus que dans d'autres pays.

Le niveau des nouvelles contaminations est d'environ 5 000 cas par jour, en baisse régulière, avec pratiquement la moitié des départements ayant un taux d'incidence inférieur à 50. La situation est assez proche dans la plupart des grands pays européens avec une situation un peu particulière au Royaume-Uni où la circulation virale reste plus élevée.

Cette amélioration de la situation sanitaire permet la reprise d'activités économiques et sociales dans des conditions se rapprochant de la normale. Il parait donc légitime de poser la question d'une levée plus ou moins rapide des mesures de restriction et plus précisément de l'usage du passe sanitaire, qui a joué un rôle majeur dans l'accélération de la dynamique de vaccination, et qui a peut-être permis de réduire la transmission dans un certain nombre de lieux à risques.

Depuis le début de la pandémie, de nombreuses mesures de restriction plus ou moins fortes ont été prises, souvent conseillées par le Conseil scientifique, comme le passe sanitaire (avis du 3 mai, du 6 juillet, 5 août et du 20 août 2021). Ces mesures ont globalement été acceptées par les Français, dans des proportions inévitablement inégales. La meilleure situation sanitaire actuelle soulève la question de notre capacité collective à lever certaines mesures de restriction en tenant compte de leur proportionnalité par rapport au niveau actuel ou prévisible de l'épidémie.

B. LES LIMITES POSSIBLES DU SUCCES ACTUEL

- (i) Durant l'été 2021, nos connaissances sur les vaccins se sont précisées : confirmation de l'efficacité des vaccins, en particulier ARNm, pour protéger (>85%) de la survenue de formes sévères et graves ; baisse progressive de la protection contre l'infection (autour de 50% après 6 mois) ; baisse progressive de l'efficacité de la protection au cours du temps, en particulier chez les personnes âgées, ce qui a fait proposer **une dose de rappel**, chez les populations à risque, 6 mois après la dernière dose, dont la dynamique d'administration est encore un peu limitée (35% des personnes éligibles à une 3ème dose seraient actuellement vaccinées, avec encore des situations inégales, en particulier dans les EHPAD). Par ailleurs, le niveau de vaccination en France chez les populations les plus âgées (plus de 80 ans) et les plus fragiles doit être encore amélioré.
- (ii) D'un point de vue virologique, la situation est dominée depuis fin décembre 2020 par l'apparition de variants (Alpha puis Delta) nettement plus transmissibles et un peu plus pathogènes. Le variant Delta n'a pas de mutation associée à un échappement immunitaire mais est un peu moins sensible aux vaccins actuels. Il faut se souvenir qu'en décembre 2020 (avant l'apparition du variant Alpha et sans les vaccins), et fin mai 2021 (avant le variant Delta et avec une vaccination incomplète), devant une circulation virale basse, certains avaient espéré, à tort, la fin de l'épidémie. Ces expériences incitent à la prudence.
- (iii) La saison automnale et hivernale est propice à la circulation et à la transmission des coronavirus en Europe, possiblement favorisée par un relâchement des mesures barrières.
- (iv) Enfin, une certaine forme de difficulté d'interprétation des données épidémiologiques pourrait être majorée dès mi-octobre par la réduction du nombre de tests de réalisés en raison de leur déremboursement. A l'inverse, la capacité de séquençage et donc de détection de nouveaux mutants s'est nettement améliorée (environ 15 000 séquençages par semaine).

C. <u>COMMENT ANTICIPER L'AVENIR DANS CETTE SITUATION APAISEE MAIS INSTABLE ?</u>

Au vu de l'ensemble de ces données évolutives et parfois contradictoires, il est donc légitime de se poser les questions suivantes :

(i) A court terme : d'ici la fin de l'année 2021

 Est-on dans une phase d'atténuation de l'épidémie obtenue en grande partie grâce aux vaccins, mais qui ne serait que transitoire du fait de la baisse progressive de l'efficacité vaccinale contre l'infection avec le temps ? Dans ce cas, une reprise de la circulation virale resterait probable avec l'arrivée d'une période de froid avant d'avoir à nouveau un impact non négligeable sur le système de soins même si cet impact était alors plus limité que précédemment.

- Est-on plutôt dans une situation où l'épidémie est contrôlée, avec un risque limité de reprise à court terme et sans retentissement majeur sur le système de soins ? Le SARS-CoV-2 pourrait alors devenir progressivement saisonnier sans nouvelle mutation majeure. On pourrait alors atteindre à une « nouvelle normalité ».
- (ii) A moyen terme, la survenue difficile à anticiper d'un nouveau variant après le variant Delta est une hypothèse à conserver. Il pourrait être issu d'un sous-variant du variant Delta (certains existent déjà mais ne se développent pas) ou être un nouveau variant issu en particulier de pays ayant une couverture vaccinale insuffisante.
- (iii) Quelle que soit la décision retenue, cette période d'accalmie doit être accompagnée activement en optimisant la stratégie de Tester, Tracer, Alerter, Protéger et en poursuivant la vaccination de personnes à risque encore peu protégées, alors que la mise en œuvre des mesures barrières individuelles (port du masque et lavage des mains) se dégrade progressivement.
- (iv) La situation en France métropolitaine sera très dépendante de la situation sanitaire dans le reste de l'Europe, mais aussi dans le reste du monde, avec des niveaux de vaccination très variables, et une circulation parfois sous-estimée du SARS-CoV-2 (séroprévalence de l'ordre de 40% à 50% en zone urbaine mais aussi rurale dans plusieurs pays d'Afrique intertropicale).
- (v) A côté de la question même de l'allégement des mesures et de leur proportionnalité, la question probablement plus opérationnelle est celle du « **meilleur moment** » pour le faire, incluant une phase de préparation et de pédagogie permettant d'obtenir une bonne compréhension et une adhésion par les citoyens.

<u>En résumé</u>, cet avis se veut un partage des connaissances mais aussi des incertitudes existantes. Le Conseil scientifique souhaite à la fois ouvrir la discussion sur une levée graduée des mesures de restriction (plus ou moins rapidement, plus ou moins complètement), et en même temps, donner un signal de prudence, en tout cas pour le court terme, compte tenu des incertitudes.

II. PASSE SANITAIRE ET MESURES BARRIERES : OU EN SOMMESNOUS ?

A. <u>LE PASSE SANITAIRE A JOUE UN ROLE IMPORTANT POUR ACCELERER LA VACCINATION</u>

- (i) Le passe sanitaire a clairement joué un rôle d'accélération à partir de mi-juillet pour la vaccination des personnes de 20 à 49 ans. Son rôle dans la vaccination des adolescents (12-17 ans), qui atteint maintenant pratiquement 75% (un des plus hauts chiffres européens) est moins clair.
- (ii) Le rôle du passe sanitaire en tant que mesure favorisant la protection des individus est plus difficile à mettre en évidence. C'est encore un peu tôt pour une évaluation qualitative. Le passe sanitaire a été mis en place début août alors que la décroissance de l'épidémie du variant Delta est plutôt survenue vers le 20 juillet. Il a pu contribuer à cette décroissance. Par ailleurs, le passe sanitaire a été mis en place à une période où certains lieux à risque étaient essentiellement en extérieur (terrasses des restaurants, évènements culturels...). Rappelons que la stratégie vis-à-vis du passe sanitaire a été variable selon les pays européens.
- (iii) Enfin, le passe sanitaire est globalement bien accepté : environ 60% de la population a un avis favorable, assez stable dans le temps. Il existe cependant des variations importantes selon l'âge. Certaines populations âgées affirment être « rassurées » par le passe sanitaire, alors que d'autres populations le considèrent comme une entrave à la « liberté individuelle ».

B. LES MESURES BARRIERES : UN RELACHEMENT PROGRESSIF

On observe, depuis la rentrée de septembre, un relâchement net des mesures barrières individuelles : port du masque dégradé dans les lieux ad hoc, sauf lorsque c'est une obligation. Le lavage des mains avec le gel hydroalcoolique s'est nettement relâché.

Ces mesures de protection individuelles vont être particulièrement importantes durant la période d'hiver. Devant cette situation qui se dégrade, quel rôle pourrait jouer un arrêt éventuel du passe sanitaire ?

III. DES NOUVELLES DONNEES SCIENTIFIQUES ET MEDICALES

A. PROGRESSION DE LA COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE ET EFFICACITE DES VACCINS

- (i) L'examen des courbes de progression de la vaccination montre une très nette accélération chez les 12-39 ans en deuxième quinzaine de juillet, et à un moindre degré chez les 40-59 ans. Cette accélération fait suite aux annonces présidentielles sur le passe sanitaire le 12 juillet 2021. La couverture vaccinale en France est satisfaisante, avec 75% des Français ayant reçu une première dose, nous plaçant dans la moyenne haute des pays d'Europe occidentale. Elle est excellente chez les 12-17 ans (73%). Il reste néanmoins un déficit de vaccination chez les plus de 80 ans, avec environ 14% de non vaccinés, alors que plusieurs de nos voisins ont atteint une couverture vaccinale proche de 95% dans cette tranche d'âge. Cette situation doit être améliorée, malgré les difficultés rencontrées.
- (ii) Les données récentes dont nous disposons d'Israël, des Etats-Unis, et du Royaume Uni montrent une baisse d'efficacité vaccinale contre l'infection symptomatique par le variant Delta avec une protection qui passe de 90% deux mois après la deuxième dose à 50% six mois après la deuxième dose (Tartof, Lancet preprint, 2021; Keehner, NEJM, 2021)). Cette baisse de l'efficacité contre l'infection pourrait être le résultat combiné d'une diminution de la concentration des anticorps neutralisants circulants, et de "l'agressivité" du variant Delta dont l'infection s'accompagne d'une incubation est plus courte, de charges virales plus élevées, et d'une capacité modeste d'échappement immunitaire. En revanche, la protection contre les formes sévères de la maladie, et donc une hospitalisation, reste à 90% à six mois (Tartof). A noter l'absence de baisse d'efficacité contre l'infection à quatre mois après la deuxième dose chez les adolescents (12-15 ans), tandis que la baisse semble plus prononcée chez les plus de 65 ans comparés aux adultes plus jeunes. Noter également que les performances des vaccins à ARN messager semblent meilleures comparées aux vaccins à vecteur adénovirus (Lopez Bernal, NEJM, 2021).
- (iii) Il n'y a encore que peu de recul sur l'efficacité de la dose de rappel à six mois, mais elle induit une production d'anticorps neutralisants un mois plus tard 5 à 10 fois supérieure à celle observée un mois après la deuxième dose vaccinale (Falsey, NEJM, 2021), et une baisse du risque d'infection sur le court terme de 90%, et du risque d'hospitalisation de 95%, comparé à un groupe n'ayant pas reçu de rappel en Israël (Bar-On, NEJM, 2021). Tant que la protection contre les formes graves est assurée, la dose de rappel n'est pas une priorité. Elle doit cependant être proposée par sécurité aux personnes vulnérables (âge, facteurs de vulnérabilité). La dose de rappel pourrait avoir une pertinence pour le contrôle de l'épidémie, surtout si l'efficacité contre l'infection continue de diminuer avec le temps suite à la deuxième dose. Cette dose de rappel permettrait de la réaugmenter (ce qui reste à démontrer).

B. LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

1. Etat des lieux en France

(i) La France métropolitaine a connu cet été une forte poussée épidémique de COVID-19 dans un contexte d'ouverture de lieux potentiellement à risque (bars et restaurants en extérieur, cinémas, théâtres et musées le 19 mai 2021; bars, restaurants et salles de sport en intérieur le 9 juin 2021; concerts debout le 30 juin 2021; et discothèques le 9 juillet 2021), de manifestations sportives pouvant entraîner des rassemblements publics et privés (Euro 2021 du 11 juin au 11 juillet 2021), de vacances d'été (fin des classes le 2 juillet 2021), et d'émergence d'un nouveau variant du SARS-CoV-2 plus transmissible, le variant Delta, devenu rapidement majoritaire (>90% le 26 juillet 2021). Dans ce contexte, le passe sanitaire a été mis en place dès leur ouverture dans les discothèques, à partir du 21 juillet 2021 dans les lieux de culture et de loisir et à partir du 9 août 2021 dans les bars, restaurants, salles de sport ainsi que lors des transports longue distance.

L'examen des courbes épidémiques montre que la poussée épidémique a eu lieu du 25 juin au 16 juillet, avec des taux d'incidence augmentant de 53 à 548 pour 100 000 habitants par semaine sur cette période chez les 20-29 ans, et un nombre de reproduction effectif culminant à 2,1 le 20 juillet. Fort heureusement, l'incidence chez les plus de 60 ans a peu augmenté du fait d'une couverture vaccinale élevée chez les personnes âgées (brève incursion autour des 100 par 100 000 personnes par semaine pendant les trois premières semaines d'août), et le retentissement hospitalier de cette vague épidémique a été limité, la barre des 10000 patients hospitalisés n'ayant été franchie que pendant quelques jours autour de la fin août. Il faut noter cependant un rajeunissement de la population hospitalisée comparée aux vagues précédentes.

Depuis la rentrée scolaire début septembre, les indicateurs épidémiologiques sont en constante amélioration. Cette évolution favorable est partagée par l'ensemble des pays européens, et suggère la participation de facteurs climatiques au-delà de la couverture vaccinale élevée retrouvée dans ces pays. Le Royaume-Uni, où toutes les mesures de contrôle de l'épidémie ont été levées, continue lui d'avoir un nombre élevé de cas, mais sans retentissement sur les hospitalisations.

(ii) La situation en outre-mer est très différente en particulier aux Antilles et en Guyane. En effet, la situation en Martinique et Guadeloupe est en amélioration après une période très critique cet été où il a fallu reconfiner, avec des incidences redescendues en dessous de 200 pour 100 000 habitants par semaine, au prix de mesures sévères de restriction, et une pression hospitalière toujours très forte malgré les nombreux renforts humains et structurels. La Guyane vit malheureusement une poussée forte de l'épidémie avec une incidence qui dépasse les 500/100 000/semaine et une situation hospitalière très tendue associée à des troubles sociaux et contestation notamment vis-à-vis de la vaccination obligatoire des soignants. Ces situations critiques sont en lien avec des taux de vaccination très insuffisants au moment de l'émergence du variant Delta dans ces territoires

ultramarins, taux qui restent encore très bas (28% en Guadeloupe, 29% en Martinique et 23% en Guyane de la population complétement vaccinée). Le risque d'une nouvelle vague reste fort avec ce niveau bas de vaccination.

Après un pic lié à l'arrivée du variant Delta la Réunion voit sa situation nettement améliorée (incidence redescendue à 51) grâce aux mesures de restriction et à une meilleure couverture vaccinale (52 % de la population complètement vaccinée) qu'aux Antilles Guyane. La situation semble aussi stable à Mayotte (incidence à 30).

La Nouvelle Calédonie fait face à sa première vague avec l'entrée du variant Delta depuis début septembre, une incidence montée à 1 100 entre le 16 et le 20 septembre. La vaccination y a été déclarée obligatoire d'ici fin décembre pour l'ensemble de la population et d'ici fin octobre pour les personnels soignants et aéroportuaires notamment, induisant une forte augmentation de la couverture vaccinale avec 53% de la population ayant reçu une dose (31% pour le schéma vaccinal complet).

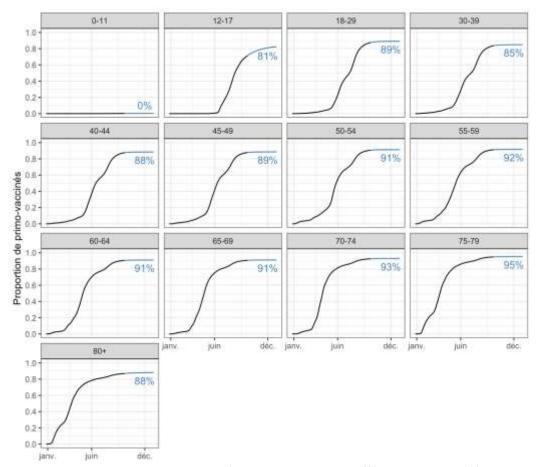
La Polynésie Française a connu une vague violente entre mi-juillet et fin aout avec des incidences ayant atteint 2 800 pour 100 000 la semaine du 16 août et au bilan 616 décès. Si l'incidence est retombée à environ 100 pour 100 000 grâce à de forte mesures de restriction, la situation reste encore tendue à l'hôpital avec 24 hospitalisations en réanimation. La vaccination a progressé dans cette période avec 49% de la population ayant reçu un schéma vaccinal complet.

2. Modélisations

L'équipe Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur dirigée par Simon Cauchemez a utilisé un modèle mathématique pour décrire comment l'épidémie de COVID-19 pourrait évoluer dans les mois qui viennent selon différentes hypothèses sur l'évolution des mesures de contrôle et des comportements, l'effet du refroidissement des températures sur la transmission de SARS-CoV-2, la couverture vaccinale et l'efficacité des vaccins. Ces modélisations sont détaillées dans l'Annexe 5. Un résumé succinct est présenté ci-dessous.

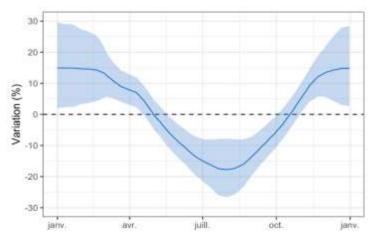
(i) Les hypothèses principales du modèle sont:

Couverture vaccinale : En calibrant un modèle simple de décroissance exponentielle aux nombres de primo-vaccinés, nous anticipons une proportion de primo-vaccinés de 81% chez les adolescents et 90% chez les adultes au 1^{er} décembre.



Proportion de Français primo-vaccinés attendue dans les différents groupes d'âge. Nous indiquons la valeur au 1^{er} décembre.

Effet du refroidissement des températures sur la transmission: Les résultats préliminaires d'une analyse de l'évolution des taux de transmission en se basant sur la période 2020-2021 suggèrent que ces derniers peuvent varier de 33% entre juillet-août (quand ils sont à leur minimum) et décembre-janvier (quand ils sont à leur maximum).



Variations attendues du nombre de reproduction de base RO au cours de l'année, en fonction de la température moyenne.

Nous explorons donc des scénarios où l'amplitude des taux de transmission liée au climat (c'est-à-dire les variations entre l'été et l'hiver) est de 33% (scénario de référence), 20% et 40%.

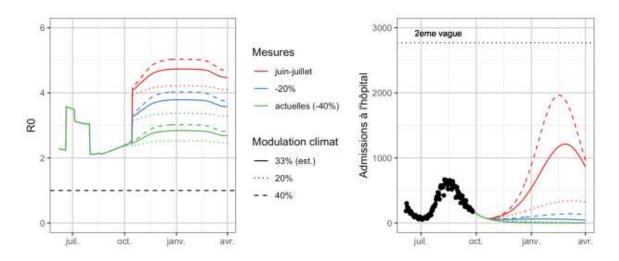
Impact d'un relâchement des mesures de contrôle et/ou des comportements: Nous utilisons le taux de transmission estimé entre le 20 août et le 25 septembre pour définir comment l'épidémie pourrait évoluer si les mesures et comportements actuels étaient maintenus. De même, nous utilisons les taux de transmission estimés en juin-juillet comme référence pour un scénario de relâchement partiel des mesures/comportements. Le passe sanitaire a été instauré dans le courant du mois d'août et constitue le changement le plus important entre les mesures de juin-juillet et celles de la période actuelle. Il est cependant impossible de dire que la réduction de 40% des taux de transmission que nous estimons entre ces deux périodes, après avoir corrigé de l'effet de la vaccination, est uniquement due au passe sanitaire. D'autres facteurs ont également pu jouer un rôle (changements de comportements, fin de l'Euro). Nous présentons donc des projections pour i) un scénario où l'on repasse au niveau de contrôle de juin-juillet, i) un scénario où l'on maintient les mesures et comportements actuels (40% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet), et iii) un scénario intermédiaire, avec 20% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet.

Efficacité des vaccins et impact du variant Delta: Nous faisons l'hypothèse que la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%; et que le variant Delta augmente le risque d'hospitalisation de 50% par rapport au variant Alpha.

(ii) Scénarios où le relâchement a lieu le 15 octobre :

Nous commençons par explorer la situation où le relâchement partiel des mesures et/ou des comportements a lieu le 15 octobre 2021.

Le panneau gauche de la Figure ci-dessous montre la trajectoire du nombre de reproduction de base R_{0i} pour les différents niveaux de contrôle envisagés et pour un effet climat intermédiaire (33% d'amplitude ; scénario de référence), modéré (20%) ou fort (40%). Le panneau droit montre la dynamique des hospitalisations attendue dans chaque scénario.



Projections du nombre de reproduction de base R_{0i} (gauche) et du nombre journalier d'admissions à l'hôpital pour différents scénarios de contrôle de l'épidémie à compter du 15 octobre, prenant en compte l'effet du refroidissement des températures. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

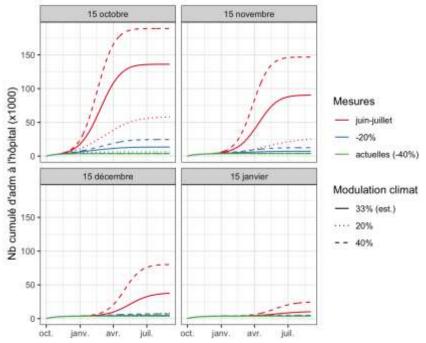
Si les mesures de contrôle et comportements actuels sont maintenus (40% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet), on s'attend à ce que le nombre de reproduction de base R_{0i} augmente progressivement avec le refroidissement des températures pour atteindre un pic à 2.8 en janvier 2022. Étant donné la couverture vaccinale élevée, dans ce scénario, on n'attend pas de reprise de l'épidémie.

Si l'on repasse aux mesures et comportements de juin-juillet, la combinaison du relâchement des mesures/comportements et du refroidissement des températures pourrait faire passer R_{0i} à 4.7 dans notre scénario de référence. Cela pourrait conduire à une reprise de l'épidémie, avec un pic de 1200 admissions à l'hôpital par jour en février 2022. Plus de 100,000 personnes pourraient être hospitalisées pour COVID-19 entre le 1er octobre 2021 et le 1er avril 2022 (voir Annexe). La taille du pic d'hospitalisations et le nombre cumulé de patients hospitalisés sont sensibles aux hypothèses (par exemple 350-1950 hospitalisations quotidiennes au pic selon que l'amplitude des variations saisonnières est de 20-40%).

Dans le scénario intermédiaire où les taux de transmission sont 20% plus faibles qu'en juinjuillet, le pic d'hospitalisation resterait faible, compris entre 80 et 140 selon l'intensité de l'effet climatique.

(iii) Impact de la date du relâchement des mesures/comportements sur l'épidémie

Retarder le relâchement des mesures/comportements pourrait permettre de diminuer la taille du pic, voire d'éviter une reprise épidémique si le relâchement devait survenir en fin d'année ou début 2022.



Nombre cumulé d'admissions hospitalières entre le 1er octobre 2021 et le 1er septembre 2022, selon que les mesures/comportements sont relâchés le 15 octobre, 15 novembre, 15 décembre ou 15 janvier. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que Roi connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

(iv) Impact des hypothèses sur l'efficacité vaccinale

Les projections sont sensibles aux hypothèses faites sur l'efficacité des vaccins (voir Annexe). Si la protection contre le risque d'hospitalisation est réduite de 5% (90% au lieu de 95% dans le scénario de référence), le pic des hospitalisations pourrait passer de 1200 à 2100 par jour. Si la vaccination réduit le risque d'infection de 80% au lieu de 60%, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie, même si l'on repasse aux mesures/comportements de juinjuillet. Des études de sensibilité de ce type sont utiles pour évaluer la pertinence d'une troisième dose.

(v) Discussion et limites :

Ces modélisations poussent à un optimisme prudent. Grâce à la couverture vaccinale élevée et encore améliorable, il ne sera a priori pas nécessaire de réinstaurer des mesures très contraignantes type couvre-feu ou confinement. Si les mesures et comportements actuels sont maintenus, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie, même lorsqu'on prend en compte le refroidissement des températures. Dans les scénarios où les mesures et comportements actuels sont partiellement relâchées (retour aux taux de transmission de juin-juillet), la COVID-19 est toujours susceptible d'affecter la santé d'un grand nombre de Français et de générer une pression importante sur le système hospitalier. L'afflux de patients COVID-19 ne devrait cependant pas à lui seul conduire à la saturation des hôpitaux (pic d'hospitalisations COVID-19 inférieur ou égal au pic de la deuxième vague de 2020). Une épidémie de grippe concomitante à l'épidémie de COVID-19, ce qui n'est pas à écarter, pourrait toutefois augmenter la pression sur le système de santé.

Ces modélisations considèrent la situation nationale. Il existe toutefois des disparités spatiales importantes pour la couverture vaccinale et la proportion de personnes infectées de façon naturelle. Dans les zones où la couverture vaccinale est plus faible, l'impact sur le système hospitalier pourrait être supérieur à celui que nous anticipons en utilisant les moyennes nationales. Par ailleurs, nous n'avons pas évalué l'impact de stratégies de contrôle régionalisées où les mesures sont partiellement relâchées dans les zones géographiques où l'incidence est faible.

Les dernières données suggèrent que l'efficacité vaccinale contre l'infection diminue au cours du temps. Ici, nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale contre l'infection est stable et égale à 60%, ce qui correspond à une moyenne entre l'efficacité des personnes qui viennent d'être vaccinées (efficacité plus élevée) et celle des personnes qui ont été vaccinées il y a plus longtemps (efficacité plus faible). Cela pourrait impacter la dynamique de l'épidémie. Nous prendrons en compte ce phénomène dans nos futures modélisations.

C. <u>UNE NOUVELLE INCONNUE : LES INFECTIONS RESPIRATOIRES DE L'AUTOMNE ET DE L'HIVER (VOIR ANNEXE 1)</u>

La situation épidémiologique favorable du SARS-CoV-2, la levée des restrictions sur les transports internationaux, et la moins bonne application des mesures barrières vont permettre à nouveau la circulation virale du virus respiratoire syncytial (VRS) et du virus de la grippe dans les mois à venir. L'épidémie de bronchiolite pourrait être de grande ampleur compte tenu d'un déficit d'immunité collective acquise significatif pour les enfants nés après mars 2020. Des données de l'hémisphère sud montrent qu'il y a eu une circulation plus intense et décalée dans le temps et dans les tranches d'âge cet hiver. Il convient de rappeler que pour le VRS, il n'existe ni vaccin, ni traitement et que dès lors, une communication renforcée autour des mesures barrières lors de l'épidémie de VRS serait utile. L'intensité de l'épidémie de grippe dépendra principalement du niveau de vaccination antigrippale et l'impact épidémique

sera lié à la souche circulante prédominante. Les données de surveillance actuelle montrent déjà une circulation a bas bruit, mais significative des virus influenza en Europe et en France avec une certaine circulation de virus A (H3N2). Ces éléments sont des signaux sérieux qui font craindre une épidémie précoce avec un impact important sur le système de soin.

Egalement, il faut prendre en compte le fait que les services de pédiatrie accueillent encore actuellement beaucoup d'enfants et d'adolescents relevant de soins pédopsychiatriques, faute de places disponibles en psychiatrie.

D. QUEL RETARD PRIS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES NON-COVID ? (VOIR ANNEXE 2)

Les vagues épidémiques successives sur un cours laps de temps ont retardé la prise en charge des patients avec des pathologies non-COVID. Ces retards n'ont pas pour l'heure pu être rattrapés. Eviter les nouvelles vagues épidémiques est important pour éviter de pérenniser ces retards. Le Conseil scientifique considère par ailleurs qu'il est urgent de mener un travail scientifique d'ampleur pour évaluer ces retards et proposer une politique de santé publique adaptée afin de minimiser au mieux les conséquences de ces défauts de prise en charge, que ce soit pour les soins, mais aussi pour les délais de suivi et de prévention secondaire.

E. <u>UNE SITUATION DIFFICILE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE AVEC UN EPUISEMENT DES SOIGNANTS (VOIR ANNEXE 3)</u>

Des données concordantes recueillies auprès des grandes structures hospitalières françaises (administratives et médicales) font état d'un système de santé **en souffrance** avec : 1) un grand nombre d'emplois vacants (5 professions en tension : IDE, IBODE, IADE, manipulateurs de radiologie et masseurs-kinésithérapeutes); 2) dans les grands CHR, quelle que soit la région, un pourcentage significatif de lits fermés en raison du manque de personnel et ce, dans tous les secteurs de soins dont la pédiatrie. Ces chiffres semblent supérieurs aux automnes précédents ; 3) une activité des services d'urgence qui a retrouvé son niveau de septembre 2019, 4) et enfin un nombre important de patients « COVID » toujours hospitalisés. Le système de soins est fragilisé après cette longue période COVID, où il a été en permanence en première ligne. Sa capacité à répondre à une éventuelle nouvelle vague, même plus faible, se pose donc dans des conditions différentes des vagues différentes.

D'après une étude française menée dans les services de réanimation la souffrance des soignants est élevée et se traduit par 1) de l'insomnie (37,9% dont 7,7% prenaient quotidiennement un psychotrope, 2) des symptômes d'anxiété, de dépression, de trouble de stress post-traumatique et d'épuisement professionnel chez 60,0%, 36,1%, 28,4% et 45,1 % des répondants, respectivement. Compte tenu de ces constatations, le Conseil scientifique considere qu'un objectif simple et important devrait être de proposer à chaque soignant, sil le souhaite, une évaluation de ces troubles et le cas échéant une prise en charge adaptée.

F. ANTIVIRAUX ACTIFS PAR VOIE ORALE : UNE ARRIVEE POSSIBLE D'ICI LA FIN DE L'ANNEE

- (i) Les traitements antiviraux directement dirigés contre le SARS-CoV-2 ont eu, jusqu'ici, peu d'impact sur la prise en charge globale en raison de l'absence de molécules efficaces.
- (ii) Au cours des derniers mois, les anticorps monoclonaux, seuls ou associés, dirigés contre le SARS-CoV-2 ont montré une certaine efficacité pour diminuer la survenue des formes grave s'ils sont administrés de façon précoce. En pratique, ceci est difficile car ils sont administrés sous forme injectable.
 - Par contre, il est nécessaire de proposer à tous les patients profondément immunodéprimés ou mauvais répondeurs à la vaccination une prophylaxie par anticorps monoclonaux. Cela concerne sans doute autour de 100 000 personnes et serait de nature à éviter bien des hospitalisations. Cela implique des achats en conséquence et une mise à disposition facilitée et équitable sur le territoire.
- (iii) L'arrivée possible en décembre 2021 de deux antiviraux actifs par voie orale pourrait changer la donne et permettre de mettre en place, aux côtés de la vaccination, une stratégie « Test & Treat », voire de prévention primaire. Cette stratégie pourrait notamment être utilisée chez les patients non vaccinés, chez les mauvais répondeurs aux vaccins et dans certaines zones où le niveau global de vaccination reste bas.
- (iv) Le molnupiravir (MERCK) : ce médicament oral est un dérivé nucléosidique entrainant des erreurs de réplication de l'ARN chez les virus à ARN, comme SARS-CoV-2. Les premiers résultats intermédiaires de l'étude qui évaluait en ambulatoire le traitement PER OS associé au molnupiravir sont sortis le 1^{er} octobre 2021. Ces résultats sont assez prometteurs, montrant une diminution de la mortalité et du recours à l'hospitalisation (-50%) lorsque le molnupiravir est donné de façon précoce (moins de 5 jours après le début des symptômes) chez des sujets à risque non-vaccinés.
- (v) Inhibiteur de protéase développé par Pfizer : le PF-07321332/Ritonavir est un antiviral oral avec un effet ciblé contre la protéase du SARS-CoV-2. Les premières données d'efficacité évaluant ce traitement chez les patients ambulatoires donnés de façon précoce devraient être disponibles début novembre. L'intérêt potentiel de cette molécule est qu'elle est possiblement active contre les différents variants actuels ou à venir puisqu'elle n'agit pas sur la protéine Spike.

IV. LES ENJEUX SOCIETAUX : UN APAISEMENT SANITAIRE ACCOMPAGNE D'UN APAISEMENT SOCIETAL MAIS AVEC DES ZONES COLLECTIVES DE FRAGILITE

- (i) Le maintien du passe sanitaire pose la question d'un éventuel arrêt ou d'une simplification étant donné l'amélioration sanitaire constatée depuis plusieurs semaines s'accompagnant également d'une forme d'apaisement sociétal. Il existe cependant des fragilités dans cet apaisement collectif, lié au fait que certains segments de la population restent dans une situation plus complexe et plus critique (alors que la situation des autres s'améliorent), ce qui suppose une forme d'attention et d'accompagnement spécifique. Cela inclut des populations dont le rapport à la prévention d'une part, et aux soins d'autre part, sont difficiles :
 - Populations refusant la vaccination et/ou le passe sanitaire ;
 - Populations particulièrement exposées (pour des raisons liées à des comorbidités ou des raisons liées au gradient social (zones, populations défavorisées);
 - Groupes affectés en termes de santé mentale (adolescents, étudiants) ;
 - Groupes particulièrement affectés en termes économiques (indépendants ?);
 - Personnels soignants, y compris dans les EHPAD;
 - Suites cliniques du COVID (sortie de réanimation, COVID long...);
 - Personnes endeuillées.
- (ii) Bien que l'utilisation du passe sanitaire soit globalement acceptée, le Conseil scientifique qui a proposé et soutenu sa mise en place tient à rappeler que le passe doit rester un outil temporaire et proportionné. La gestion de la poursuite ou de la suspension du passe sanitaire dans un tel contexte d'amélioration sur le plan sanitaire est un véritable enjeu sanitaire, mais aussi sociétal, et auquel nos voisins européens répondent de façon différenciée. Pour exemple, le Danemark a dans un premier temps suspendu l'utilisation de son passe sanitaire dans les bars et les restaurants puis l'a définitivement abandonné mi-septembre, tout en évoquant la possibilité de l'instaurer à nouveau en cas de nécessité. Il est à noter que la vaccination au Danemark est complète chez 8 personnes sur 10 et concerne 95% des seniors et des plus fragiles. Il sera très intéressant d'observer l'évolution de la situation sanitaire au Danemark dans les prochaines semaines. L'Espagne n'a pas mis en place de passe sanitaire mais avait un niveau de vaccination qui était plus élevé au début de l'été. L'Italie envisage avec beaucoup de discussions d'élargir le passe sanitaire aux lieux de travail. En France, concernant les personnes âgées, la vaccination n'a pas encore atteint cette couverture et c'est un de nos points de fragilité.
- (iii) Pour autant, contrairement aux précédentes poussées épidémiques, la proportion de Français vaccinés est aujourd'hui très élevée. Fin juin 2021, le Conseil scientifique avait considéré, au vu de situation sanitaire, que la mesure de mise en place du passe était proportionnée et l'avait confirmé dans son avis du 5 août 2021. Le Conseil scientifique tient à alerter aujourd'hui sur le risque d'une banalisation du passe sanitaire et des mesures de contrôle associées alors que bien que la situation soit apaisée, la gestion de l'épidémie doit s'inscrire dans une vision de long terme.

V. LES SCENARIOS POSSIBLES : QUAND ET COMMENT ALLEGER ?

- **A.** Les différents éléments pouvant orienter les choix ont été présentés précédemment. Ils sont nombreux et parfois contradictoires. Cela illustre la difficulté des décisions qui doivent prendre en compte une vision sanitaire, mais aussi sociétale. Le Conseil scientifique considère que nous nous trouvons actuellement dans une situation « apaisée » avec une circulation virale limitée et en baisse (incidence moyenne en métropole à 57 cas pour 100 000 sur 7 jours en diminution), un niveau élevé de vaccination (environ 50,5M de personnes ayant reçu une première dose) et une baisse continue des hospitalisations.
 - A court terme, la situation épidémiologique est donc nettement plus favorable que celle qui était observée l'an dernier à la même époque. Quelques éléments d'incertitude persistent cependant :
 - L'impact du changement climatique associé à l'arrivée de l'automne,
 - La perte progressive d'efficacité vaccinale contre l'infection à distance de la deuxième dose (autour de 50%), même si la protection contre les formes sévères reste élevée (>90%).
 - Le niveau de vaccination des personnes de plus de 80 ans doit être amélioré. La stratégie « d'aller vers » ne suffit plus, cette population, en partie réfractaire au vaccin

On s'attend donc à une possible reprise de l'épidémie dans les semaines à venir, mais dont le retentissement sur le système de soins, en particulier l'hôpital, devrait être moindre comparé aux vagues précédentes du fait de la protection apportée par la couverture vaccinale.

A moyen terme,

- Cette situation apaisée pourrait se maintenir, ce qui pourrait correspondre à une installation endémique du virus;
- Des vagues limitées dans leur ampleur, toujours liée à ce variant Delta pourraient survenir dans un contexte épidémique, mais ces vagues ne devraient pas nécessiter le recours à des mesures aussi fortes qu'un couvre-feu.
- Enfin, l'apparition de mutations sur le variant Delta ou d'un nouveau variant aux capacités d'échappement immunitaire, de transmissibilité, ou de virulence accrues, ne peut être exclue mais il n'est actuellement pas possible de le prévoir.
- **B.** L'instauration du passe sanitaire a été mise en place pour accélérer la vaccination et afin de limiter la transmission, notamment dans certains lieux jugés à risque, tout en favorisant la protection des plus fragiles et en évitant, en cas de dégradation de la situation épidémiologique, un éventuel retour à des mesures de restriction plus fortes. Le passe sanitaire a finalement eu pour effet d'accélérer nettement la vaccination pour le bénéfice de l'ensemble de la population, au point d'écarter à un horizon prévisible le risque de recours à des mesures fortes de contrôle, de type couvre-feu. Le passe sanitaire semble

actuellement bien accepté par la majorité de la population, mais cette acceptation pourrait diminuer si la situation épidémiologique devait continuer d'évoluer favorablement.

Le Conseil scientifique considère que :

- L'objectif est de ne plus utiliser à terme le passe sanitaire lorsque la situation épidémiologique ne le justifiera plus.
- Les autorités sanitaires doivent pouvoir continuer à recourir au passe sanitaire si cela reste ou redevient nécessaire, en cas de dégradation sensible de la situation épidémiologique.

Deux questions très liées sont donc posées :

- Quand arrêter l'utilisation du passe sanitaire ?
- Selon quelles modalités ?

C. QUAND ARRETER L'UTILISATION DU PASSE SANITAIRE?

Avant d'envisager une réponse, le Conseil scientifique propose deux types de scénarios, se traduisant par une levée immédiate/précoce ou différée du passe sanitaire à l'échelle nationale.

1. SCENARIO 1 : Sortie rapide voire immédiate

- Dans ce scénario, l'utilisation du passe sanitaire est limitée ou arrêtée à l'échelle nationale à compter des deux ou trois prochaines semaines, dans un contexte où la circulation virale reste basse et en diminution.
- Cet arrêt de l'utilisation du passe sanitaire pourrait être global, ou limité à certains lieux, dans lesquels les risques de contamination semblent faibles depuis quelques semaines (comme par exemple les restaurants en extérieur, les lieux culturels à l'exception des concerts, les centres commerciaux, trains...) tout en s'accompagnant d'un maintien du passe sanitaire pour l'accès à quelques lieux jugés plus à risque (comme par exemple les bars, les concerts, les discothèques ou les restaurants en intérieur).
- Les arguments pour une stratégie de levée rapide de l'utilisation du passe sanitaire sont les suivants :
 - Efficacité limitée du passe sanitaire comme mesure de protection,
 - Eviter la banalisation du passe sanitaire et des mesures de contrôle associées,
 - Répondre à un certain nombre d'interrogations sociétales/démocratiques relatives à l'utilisation du passe sanitaire tout en faisant confiance aux citoyens,
 - Faire mieux comprendre une stratégie possiblement évolutive : ouvrir puis refermer si la situation épidémiologique s'aggravait significativement en raison de l'arrivée d'un nouveau variant. La notion d'un possible retour en arrière serait annoncée d'emblée et associée à une dégradation significative, peu probable à court terme.

2. <u>SCENARIO 2 : Sortie différée : préparer une sortie du passe sanitaire dans des conditions sécurisées</u>

- Dans ce scénario, le passe sanitaire est conservé dans sa forme actuelle au plan national pendant encore plusieurs semaines avec une sortie pouvant être envisagée entre le 15 novembre et la fin de l'année 2021.
- Les arguments pour différer la levée du passe sont principalement :
 - o Consolider la baisse observée de l'incidence dans les prochaines semaines
 - Vérifier l'absence d'effet de la rentrée scolaire, universitaire, et professionnelle et de conditions climatiques favorables à la circulation du virus revenues
 - Ménager une période de préparation au cours de laquelle la vaccination des personnes vulnérables est complétée, notamment des personnes âgées (14% des plus de 80 ans n'ont toujours pas été vaccinés),
 - Favoriser le rappel avec une 3^{ème} dose de vaccin chez les personnes éligibles (personnes âgées, fragiles et peut-être soignants au sens large en fonction de l'avis de la HAS),
 - Vérifier que la baisse observée de la protection des vaccins contre l'infection en fonction du temps (50% après 6 mois) se stabilise. La confirmation ou la poursuite de cette baisse pourrait amener à discuter une 3ème vaccination plus généralisée (en dehors des populations à risque) chez les plus jeunes comme vient de l'approuver l'Agence européenne des médicaments. Les agences sanitaires françaises (HAS, ANSM, COSV) devront s'emparer de ce sujet.
 - o Bénéficier de l'adhésion d'une large partie de la population au passe sanitaire
 - o Surveiller l'évolution de la situation au Danemark.
- Dans ce scénario, la sortie du passe sanitaire pourrait intervenir :
 - o A partir du 15 novembre et avant la fin de l'année.
 - Avec des niveaux d'incidence bas au niveau national (en métropole).

Ce deuxième scénario correspond donc à une phase d'attente, pour **PREPARER une sortie du passe sanitaire dans des conditions sécurisées**, permettant de limiter le risque et le cas échéant l'ampleur d'une nouvelle vague, en tout état de cause modérée, en décembre-janvier. Dans ce deuxième scénario, la sortie du passe pourrait être soit totale, soit limitée à certains lieux (voir ci-dessous).

D. <u>ALLEGER: SELON QUELLES MODALITES?</u>

Trois éléments peuvent être pris en compte pour permettre une sortie progressive, qu'elle soit immédiate ou différée :

- National ou régional;
- Populations à risques ;
- Lieux à risques.

1. National, régional ou départemental

- En s'appuyant sur les niveaux d'incidence lissés sur 5 ou 7 jours et en choisissant les départements/régionaux où le niveau d'incidence est inférieur à 50/100 000.
- Des scénarios de déclinaison départementale ou régionale de levée du passe sanitaire, en fonction d'indicateurs épidémiologiques observés, sont plutôt écartés par le Conseil scientifique. Une déclinaison territoriale est apparemment logique mais elle est peu justifiée par les variations interrégionales observées, qui restent limitées en termes d'incidence ou de vaccination. Cette déclinaison pourrait en outre rapidement devenir complexe et peu lisible pour la population. Elle pourrait exiger une réversibilité, selon la valeur des indicateurs observés localement. Enfin, elle pourrait entretenir un sentiment de traitement inégalitaire des territoires dont la situation épidémiologique serait différente, au risque d'entraîner une moindre adhésion au passe sanitaire dans les régions où son usage se justifierait le plus.

2. <u>Limiter l'utilisation du passe sanitaire aux populations à risque</u>

- L'immense majorité d'entre elles sont déjà vaccinées et sont en train d'avoir une 3ème dose.
- Cette démarche basée sur le risque n'a jamais été réellement acceptée par les populations.
- Enfin, le passe sanitaire vient juste d'être mis en place pour les adolescents depuis le 1^{er} octobre 2021.

3. <u>Limiter le passe sanitaire aux lieux à risque</u>

- Des données préliminaires sur la période de l'été de l'étude ComCor (A. Fontanet, Institut Pasteur, publication en cours) permettent d'éclairer cette approche.
- Cet arrêt de l'utilisation du passe sanitaire pourrait être global, ou **limité à certains lieux**, dans lesquels les risques de contamination semblent faibles depuis quelques semaines (comme par exemple les restaurants en extérieur, les lieux culturels à l'exception des concerts, les centres commerciaux, trains...) tout en s'accompagnant d'un maintien du passe sanitaire pour l'accès à quelques lieux jugés plus à risque (comme par exemple les bars, les concerts, les discothèques, les restaurants en intérieur ou les salles de sport). Maintenir le passe sanitaire dans ces structures leur permettrait de rester ouvert.
- Cette démarche sur les lieux à risque est favorisée par le Conseil scientifique.

E. QUEL QUE SOIT LE SCENARIO RETENU, LE CONSEIL SCIENTIFIQUE SUGGERE QUE :

- Les dispositions juridiques doivent permettre aux autorités de pouvoir remettre en place le passe sanitaire même si on l'interrompt un temps donné.
- Les mesures de protection individuelles (masques, lavage des mains) doivent être poursuivies et même renforcées dans les lieux ad hoc.
- La vaccination doit continuer à être intensifiée en particulier en allant vers les plus les personnes les plus vulnérables et les plus âgées et en accélérant la 3^{ème} dose de vaccin (rappel) dans ces populations.
- Chez les immunodéprimés répondant mal aux vaccins, l'utilisation préventive des anticorps monoclonaux doit être facilitée et accélérée.
- Dans cette période apaisée, la stratégie de Tester Alerter Protéger (et peut-être Traiter les plus vulnérables) doit être intensifiée.
- Les pouvoirs publics doivent porter une attention particulière à la situation très fragilisée, y compris dans les services pédiatriques et dans les hôpitaux avec un nombre significatif de lits fermés. Cette situation pourrait mettre les établissements sous forte tension, avec l'arrivée des autres pathologies hivernales et une éventuelle nouvelle vague, même si elle est limitée. La question n'est pas tant de rouvrir des lits, ce qui va être extrêmement difficile, mais plutôt d'éviter la poursuite de la fermeture des lits.

Le Conseil scientifique considère à la quasi-totalité de ses membres les deux points suivants :

- L'objectif est la sortie du passe sanitaire;
- La sortie différée du passe sanitaire après une période de préparation à la sortie (entre le 15 novembre et la fin d'année 2021) est une solution de « PRUDENCE ACTIVE ».
 - Cette phase de préparation permettra la poursuite de la vaccination des personnes les plus âgées et à risque (primovaccination et 3ème dose qui doivent être accélérées) et de mieux évaluer l'impact de la vaccination sur l'infection à moyen terme.
 - Elle permettra également de mieux analyser l'impact du refroidissement climatique à l'automne.

Niveau de vaccination, impact du refroidissement climatique, évolution des gestes barrières sont les trois points clés à prendre en compte dans les semaines qui viennent pour prendre une décision.

En fonction de ces trois éléments clés et du niveau d'incidence, la sortie différée pourra être soit totale soit limitée à certains lieux considérés comme moins à risque.

Bien que s'appuyant sur des éléments sanitaires que le Conseil scientifique a pris en compte, la décision est éminemment politique. Elle devra faire l'objet d'une information dédiée permettant de favoriser une responsabilité citoyenne.

ANNEXE 1 : <u>UNE NOUVELLE INCONNUE : LES INFECTIONS</u> RESPIRATOIRES DE L'AUTOMNE ET DE L'HIVER

Durant la période de circulation du SARS-CoV-2, il a été observé une **réduction extrêmement importante de la circulation des deux virus responsables des épidémies saisonnières : la grippe et le VRS** (virus respiratoire syncytial). En effet, dès début mars 2020, l'épidémie de grippe a cessé en France (comme dans d'autres pays européens), et durant l'hiver 2020-2021, il n'y a pas eu de circulation de virus influenza. De même, la circulation du VRS, responsable de la bronchiolite du nourrisson, a été pratiquement nulle depuis mars 2020. Cette absence de circulation de ces deux virus est directement liée à l'utilisation des mesures barrières (distanciation, port du masque, hygiène des mains), mais a pu aussi être amplifiée par un mécanisme dit d'interférence virale (difficulté pour deux virus respiratoires à co-circuler en même temps) ainsi que par les mesures de confinement et de restriction de voyages appliquées pendant ces derniers mois (réduction du risque d'introduction).

Toutefois, ce qui a été observé est que les virus influenza ont continué à circuler dans les régions intertropicales (notamment en Asie et en Afrique), et il y a eu une circulation modeste mais mesurable du VRS dans différents pays, avec un début épidémique observé tardivement dans l'hémisphère sud.

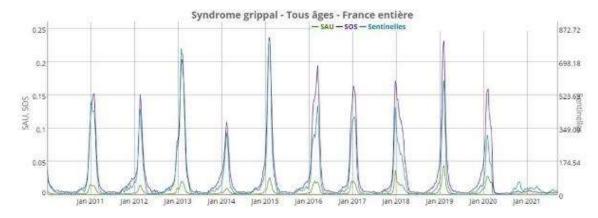
La situation épidémiologique favorable du SARS-CoV-2, la levée des restrictions sur les transports internationaux, et la réduction de l'utilisation des mesures barrières vont permettre la réapparition de ces virus en France. Les perspectives pour les mois à venir en ce qui concerne le risque infectieux vis-à-vis de ces deux virus sont toutefois différentes. L'analyse de risque pour ces deux virus reste très intriquée, le niveau de circulation de l'un de ces virus pouvant avoir un impact sur le niveau de circulation de l'autre.

Perspective influenza

En moyenne, il est estimé qu'il y a 2 à 6 millions d'infections respiratoires liées à la grippe chaque année en France. Elle touche gravement principalement les personnes avec des facteurs de risque ou âgées de plus de 65 ans. Toutefois cette épidémie peut avoir un impact modulé à la fois par la circulation des virus les années précédentes, plus spécifiquement cette année du fait que des épidémies grippales 2019-2020 et surtout de 2020-2021 qui ont été modérées puis absentes, car très largement impactée par la pandémie de COVID-19 :

Au cours de l'ensemble des 5 saisons hivernales 2012-13 à 2016-17, 91 255 séjours hospitaliers avec un diagnostic de grippe ont été identifiés par le PMSI en France métropolitaine. L'incidence des hospitalisations pour 100 000 habitants variait de 21,5% à 45,9% ce qui représentait un nombre d'hospitalisations entre 13 745 patients et 29 365 patients (soit de 95 000 à 265 000 journées d'hospitalisation) dont environ 10 à 14 % avec un séjour en

réanimation soit entre 1 399 patients et 2 307 patients sur 23 semaines soit entre 60 et 100 patients par semaine (données déclaratives issus du PMSI).



L'épidémie 2019-2020 a duré 9 semaines (semaine 03-2020 à semaine 11-2020) avec 1,25 million de consultations pour syndrome grippal. Les virus détectés durant l'épidémie ont été les virus A(H1N1)pdm09 et B/Victoria. Il y a eu 60 000 passages aux urgences pour grippe dont 6 000 hospitalisations (10%) et 860 cas graves admis en réanimation signalés (début de la surveillance en semaine 45-2019). 3 700 décès ont été attribués à la grippe durant l'épidémie.

La couverture vaccinale était de 47,8% chez les personnes à risque ce qui est très proche des taux de vaccination des années antérieures.

TABLEAU 2 | Description des hospitalisations avec diagnostic de grippe par saison, 2012-2017, France métropolitaine

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015- 2016	2016-2017	Total
Sous-type grippal dominant *	B-Yamagata	A[H1N1] et A[H3N2]	A [H3N2]	B-Victoria	A [H3N2]	
Nombre des cas de grippe clinique ayant consulté un médecin (en million) **	4,3	1,1	2,9	2,3	1,9	
Nombre d'hospitalisations pour grippe	13 745	8 101	22 285	17.759	29 365	91 255
Incidence des hospitalisations I/ 100 000 hab.]	21,5	12,7	34,8	27,7	45,9	28,5
Classes d'âge des patients hospitalisés						
< 20 ans	39 %	35 %	25 %	42 %	15 %	28 %
> 80 ans	13 %	12 %	27 %	11.%	43 %	25 %
Hospitalisations avec passage en réanimation						
Nombre	1.399	1 099	2 465	1 897	2 307	9 167
%	10 %	14 %	11.%	11 %	8 %	10 %
Décès chez les patients hospitalisés						
Nombre	499	338	1 220	588	1 861	4 506
%	4 %	4 %	5 %	3 %	6%	5 %
Nombre total de journées d'hospitalisation	95 087	60 709	186 014	119 483	264 059	725 352

Durant l'hiver 2020-2021, il n'y a pas eu d'épidémie du fait de l'absence de circulation des virus influenza (conjonction de l'interférence virale et de l'utilisation des mesures de contrôle

non pharmaceutiques). Le niveau de recours à la vaccination pour la population à risque a été de près de 60%, en très nette augmentation.

Toutefois, ces virus ont continué à circuler, et la veille internationale a permis de collecter des informations sur les virus de type A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B/Victoria. Cette surveillance a permis la description de l'évolution des différents virus influenza, et de proposer des compositions vaccinales adaptées aux virus circulants. Cette surveillance active a confirmé la persistance de la circulation et de l'évolution des virus durant l'année passée, et la nécessaire actualisation de la composition vaccinale décidée fin-septembre pour le vaccin hémisphère sud 2022.

La perspective pour l'hiver 2021-2022 en France doit prendre en compte les aspects épidémiologies et les aspects de vaccination. En 2020-2021, cette vaccination de plus de 10 millions de personnes a maintenu un certain niveau d'immunité, même s'il est connu que cette immunité post vaccinale ne dure pas au-delà d'un an.

Les données de surveillance actuelle montrent une circulation à bas bruit, mais significative des virus influenza en Europe et en France (au moins 16 cas confirmés en France au 23 septembre 2021, dont seule une partie sont des cas d'importation).

Contrairement au profil de l'épidémie observé habituellement (début épidémique au plus tôt mi-décembre, avec un étalement pouvant durer jusqu'à mi-avril), celui de l'année 2021-2022 sera certainement différent. Il est possible que cette épidémie commence dès octobre ou novembre, notamment si les mesures barrières sont allégées rapidement et que les échanges internationaux reprennent. La surveillance en place permettra de fournir des données précoces en cas de circulation renforcée du virus influenza

L'impact épidémique sera dépendant du virus responsable de l'épidémie. En effet, les virus de type A(H3N2) provoquent des épidémies de plus grandes tailles (car plus transmissibles) entrainant des niveaux d'hospitalisation et de décès supérieurs à ceux observés avec les virus A(H1N1)pdm09 et B. Ces virus A(H3N2) impactent de façon majeure les personnes les plus fragiles et notamment les personnes âgées. Par ailleurs, ce sont les virus pour lesquels l'efficacité vaccinale est la moins bonne (de l'ordre de 40% en moyenne). Dès lors, le signal actuel qui montre une certaine circulation de virus A (H3N2) peut être considéré comme un signal sérieux.

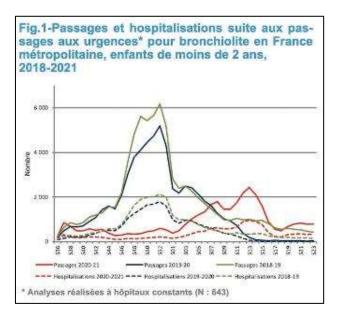
L'hypothèse d'une épidémie en 2021-2022 doit être considérée. Un des facteurs en lien avec ce risque est lié à un « déficit d'immunité collective » consécutif à l'absence de circulation virale l'hiver dernier. Toutefois, il est habituel que la circulation des virus se fasse avec des cycles de passages multi-annuels pour les différents virus. Certaines années, tous les soustypes ne circulent pas. Dès lors, l'absence de circulation virale lors de l'hiver 2020-2021 ne créera pas forcément de « déficit d'immunité collective ».

La circulation des virus influenza est difficile à anticiper avec certitudes, tant du point de vue du calendrier que de son impact. Il faut toutefois garder en mémoire que la circulation séquentielle des virus SARS-CoV-2, Influenza puis VRS risque de toucher les mêmes personnes fragiles, et que dans le cadre précis des virus influenza, il existe des outils de lutte contre ce virus

Il convient donc d'avoir une campagne de vaccination renforcée, en particulier vers les soignants, de maintenir de reflexe de l'utilisation des mesures barrières lors de la circulation du virus influenza, et de recommander l'utilisation des traitements antiviraux qui ont montré qu'ils pouvaient permettre une réduction de la mortalité s'ils sont administrés précocement.

Perspective VRS.

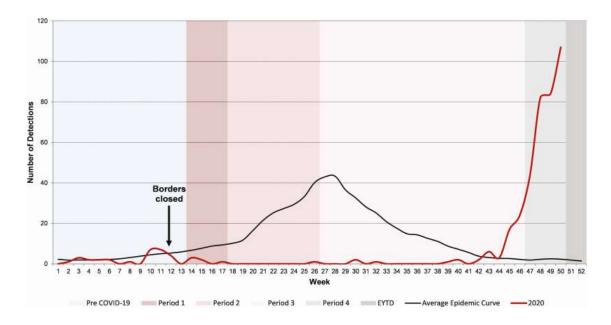
Ce virus circule essentiellement chez les enfants, avec un impact majeur chez les très jeunes enfants de moins de 6 mois (bronchiolite). Habituellement, il est observé de l'ordre de 800 000 cas en France par période épidémique (habituellement de début novembre à fin mars, avec un pic fin décembre), représentant environ 30% des nourrissons de moins de 2 ans. Parmi eux 2 à 3% des nourrissons de moins de 1 an sont hospitalisés chaque année pour une bronchiolite sévère. Une saison typique de bronchiolite est à l'origine, chaque semaine, de 5 à 6 000 passages aux urgences pédiatriques et d'environ 2 000 hospitalisations.



L'amplitude de l'épidémie 2020-2021 a été très inférieure à celle de la saison précédente, avec un début tardif (semaine 05/2021) pour atteindre le pic en semaine 13 et s'achever en semaine 23. L'épidémie a été décalée de 13 semaines par rapport aux périodes classiques de circulation du virus. La saison a été de taille modeste, avec 2 200 passages aux urgences au pic, et 1 000 hospitalisations hebdomadaires. Il convient de noter que des cas d'infection sont actuellement détectés de façon sporadique.

L'infection des enfants se fait essentiellement en intrafamilial, les très jeunes enfants étant contaminés par leur fratrie plus âgée, et leurs parents. Le niveau de circulation observé en 2020-2021, plus faible que d'habitude mais non nul, entraine un déficit significatif d'immunité collective acquise pour les enfants nés après mars 2020. Cette circulation minimale observée entraine un risque de circulation du virus pour les enfants non immunisés lors de l'épidémie 2020-2021, ainsi que pour les enfants qui vont naitre entre maintenant et le second mois de la circulation du virus. Cela peut représenter une population de susceptibles supérieure à celle observée habituellement. Il convient donc d'anticiper que la taille de l'épidémie VRS sera plus importante cet hiver en comparaison des hivers précédents, notamment si elle est décalée en janvier ou en février 2022. Le calendrier de la circulation des virus peut être de nouveau différent de celui habituellement vu (plus précoce ou surtout plus tardif).

Des données de l'hémisphère sud montrent que cette circulation plus intense et décalée dans le temps et dans les tranches d'âge touchées été observée. L'Australie a rapporté cet automne une épidémie d'intensité inhabituelle avec âge moyen des enfants infectés supérieur à l'âge habituel de survenue de la bronchiolite : « The median patient age this year was 18.4 months, significantly higher than the upper range between 2012 and 2019 (7.3–12.5 months) (P < .001).) » The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public.



Il convient enfin de rappeler que pour le VRS, il n'existe **ni vaccin, ni traitement**, en dehors de anticorps monoclonaux dont l'efficacité est limitée, et dont l'utilisation est restreinte aux très jeunes enfants ayant un antécédent de très grande prématurité.

Dès lors, une communication autour des mesures barrières lors de l'épidémie de VRS serait utile. Le renforcement de la surveillance basée sur les indicateurs virologiques précoces serait utile pour anticiper le démarrage épidémique.

ANNEXE 2 : QUEL RETARD PRIS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES NON-COVID ?

Même si la 4ème vague d'hospitalisation de patients infectés par le SARS-CoV-2 a été d'une ampleur moindre que les vagues précédentes, plus de 10 000 patients ont été hospitalisés en hospitalisation conventionnelle et 2 200 en réanimation. L'impact des vagues épidémiques successives sur un cours laps de temps sur la prise en charge des autres pathologies est difficile à évaluer.

La fédération Unicancer (18 centres français de lutte contre le cancer regroupant des établissements privés à but non lucratif qui traitent un quart des patients atteints de cancer en France) a récemment publié des chiffres sur le retard de prise en charge des patients atteints de cancer. Ainsi cette fédération a observé qu'il existait une réduction de 6,8% du nombre de patients pris en charge pour un cancer au cours des sept premiers mois de 2020 par rapport à 2019. Cette réduction n'a été observée que pour les patients nouvellement diagnostiqués, tandis que l'activité clinique pour les patients précédemment diagnostiqués a augmenté de 4% comme les années précédentes. La réduction était plus prononcée, dans les cancers du sein chez les femmes et de la prostate chez les hommes, et pour les patients sans métastase. En utilisant un rapport de risque estimé de 1,06 par mois de retard dans le diagnostic et le traitement des nouveaux patients, les auteurs ont calculé que les retards observés sur la période de 5 mois de mars à juillet 2020 pourraient entraîner une surmortalité due au cancer de 1 000 à 6 000 patients dans les années à venir [Delayed care for patients with newly diagnosed cancer due to COVID-19 and estimated impact on cancer mortality in France. Y Blay 1]

Il existe des données européennes qui suggèrent des retards à la prise en charge des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST pendant la pandémie. Le registre ISACS-STEMI COVID-19 a estimé l'impact réel de la pandémie de COVID-19 sur le traitement et les résultats des patients atteints d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST traités par intervention coronarienne percutanée primaire (ICPP), avec identification du patient « à risque » de présenter un retard ou un échec de traitement. Ce registre rétrospectif a été mis en place dans des centres européens à haut volume et a évalué les patients atteints de IDM avec ST + traités par ICPP en mars/avril 2019 et 2020. Au total, 6 609 patients ont subi une ICPP dans 77 centres, situés dans 18 pays. En 2020, pendant la pandémie, il y a eu une réduction significative des ICPP par rapport à 2019 (rapport de taux d'incidence : 0,811 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,78 à 0,84 ; p < 0,0001). L'hétérogénéité entre les centres n'était pas liée à l'incidence des décès dus au COVID-19. Une interaction significative a été observée pour les patients souffrant d'hypertension artérielle, qui ont été moins fréquemment admis en 2020 qu'en 2019. De plus, la pandémie a été associée à une augmentation significative du temps total d'ischémie, ce qui peut avoir contribué à la mortalité pendant la pandémie [Impact of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion for Patients With STEMI. Giuseppe De Luca].

Ces deux exemples montrent que l'activité médicale liée à la pandémie a impacté la prise en charge hospitalière d'autres pathologies avec des conséquences à long terme probablement importantes. Les données sont encore plus inconnues pour les soins de santé primaires.

De plus, le retard pris dans les différentes prises en charge n'a pas pu être rattrapé. Ainsi, le 6ème rapport de l'étude EPI-PHARE publié le 27 mai 2021 souligne que, malgré une reprise de la délivrance et de l'utilisation de produits de préparation aux actes de coloscopie, IRM et scanner -trois actes indispensables pour diagnostiquer et suivre certains cancers ou maladies graves, celles-ci sont insuffisantes pour combler le retard accumulé en 2020.

Pour cela le Conseil scientifique préconise dans un premier temps d'évaluer de façon plus large les prise en charges telles qu'elles ont lieu pendant la pandémie COVID-19. Un premier travail de débrouillage en utilisant des pathologies et des actes marqueurs tels qu'ils existent dans les bases CCAM et PMSI pourrait rapidement permettre de comparer les prises en charges avant et pendant la pandémie. L'utilisation de panels existants et de données telles que celle de la Cohorte Constance pourraient également être utile. Il est urgent d'évaluer ces conséquences afin de proposer une politique de santé publique pour les années à venir dans le but de minimiser au mieux les conséquences de ces défauts de prise en charge.

ANNEXE 3: EPUISEMENT DES SOIGNANTS

La vaccination de masse de la population française permet d'aborder l'automne et l'hiver de façon plus sereine qu'en 2020, **pour autant il est impossible d'exclure complètement un débordement du système de soins** en raison d'une part du risque de circulation des deux virus responsables des épidémies saisonnières : la grippe et le VRS et d'autre part de l'épuisement des soignants qui réduit la capacité de prise en charge des patients.

Des donnes concordantes recueillies auprès des grandes structures hospitalières du pays dans les plus grandes régions françaises sont concordantes et font état de :

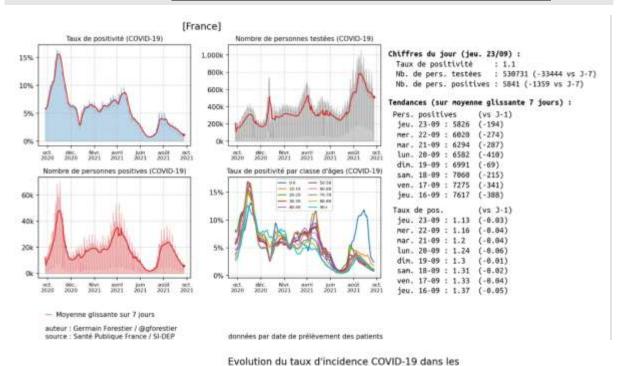
- Un grand nombre d'emplois vacants avec notamment 5 professions en tension : IDE, IBODE, IADE, manipulateurs de radiologie et masseurs-kinésithérapeutes.
- Un recours déjà important et en augmentation aux heures supplémentaires et à l'intérim avec malgré tout un pourcentage important de lits fermés chiffré à environ 20% et touchant tous les secteurs de soins (médecine dont soins critiques, chirurgie et obstétrique) mais aussi à un moindre degré les services de pédiatrie (réanimation et hospitalisation conventionnelle) qui dans certaines régions sont déjà en tension alors que nous sommes qu'au début des épidémies automnales et hivernales virales hors COVID.
- Une activité des services d'urgence qui a retrouvé voire parfois certaines semaines de septembre dépassée le niveau d'activité de septembre 2019.
- Enfin un nombre important de patients « COVID » toujours hospitalisés.

Dans son avis du 6 mai 2021 « PRINTEMPS 2021 : POUR UNE REOUVERTURE PRUDENTE ET MAITRISEE AVEC DES OBJECTIFS SANITAIRES », le Conseil scientifique a détaillé quelle était la souffrance des soignants après plusieurs mois de pandémie. A ce titre, une étude française était particulièrement éclairante. Cette étude menée par le groupe d'étude FAMIREA (Azoulay E, et al.) a évalué la prévalence des symptômes d'anxiété, de dépression et de dissociation péri-traumatique chez les professionnels de la santé au cours d'une étude transversale dans 21 services de réanimation français entre le 20 avril 2020 et le 21 mai 2020. Elle montrait que la prévalence des symptômes d'anxiété, de dépression et de dissociation péri-traumatique était respectivement de 50,4%, 30,4% et 32%, avec les taux les plus élevés chez les infirmières. Cette étude a été renouvelée lors de la deuxième vague soit entre le 30 octobre et le 1er décembre 2020. Sur 1 203 professionnels de santé interrogés, 845 ont répondu (70 %) (personnel paramédical 66 %, professions médicales 32 %, autres 2%). 487 (57,6%) avaient traité plus de 10 nouveaux patients atteints de COVID-19 dans la semaine précédant l'enquête. L'insomnie touchait 37,9% des personnes interrogées et 7,7% d'entre-deux prenaient quotidiennement un psychotrope. Des symptômes d'anxiété, de dépression, de trouble de stress post-traumatique et d'épuisement professionnel ont été signalés chez 60,0% (IC 95%, 56,6%-63,3%), 36,1% (IC 95%, 32,9%-39,5%), 28,4% (IC 95%, 25,4%-31,6%) et 45,1 % (IC à 95 %, 41,7 % -48,5 %) des répondants, respectivement. Les prédicteurs indépendants de

ces symptômes comprenaient les caractéristiques démographiques du répondant (le sexe, la profession, l'expérience, les traits de personnalité), l'organisation du travail (capacité à se reposer et à prendre soin de sa famille) et son propre ressenti (peur d'être infecté ou d'infecter sa famille ou ses amis, ressentir une pression liée à la vague épidémique, l'intention de quitter le service de réanimation poussée, la lassitude, la disparition des « applaudissements » ressenti comme un manque. Le nombre de patients atteints de COVID-19 traités lors de la première vague ou au cours de la semaine dernière n'a pas été associée à ces symptômes.

En conclusion les symptômes de troubles mentaux chez les soignants demeurent très élevés. Le Conseil scientifique considere qu'un objectif de santé publique devrait être de proposer pour chaque soignant une évaluation de ces troubles et le cas echeant lui proposer une prise en charge adpatée.

ANNEXE 4: SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN FRANCE



régions de France métropolitaine 23/09/2021 Provence-Aipes-Côte d'Azur lie-de-France Auvergne-Rhône-Alpes Corse Occitanie Grand Est Centre-Val de Loire Hauts-de-France Pays de la Loire Nouvelle-Aquitaine Bretagne Bourgogne-Franche-Comté

auteur : Germain Forestier / @gforestier source : Santé Publique France / SI-DEP

100

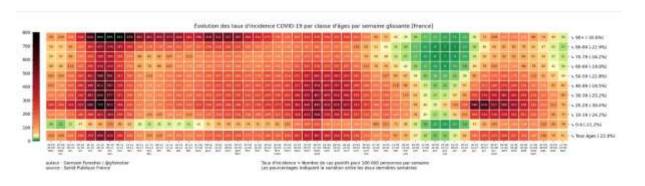
200

Le point rouge est l'incidence du jour et les points bleus les incidences des derniers jours. Plus le point bleu est foncé plus il est proche de la date du jour (point rouge).

800

1000

900

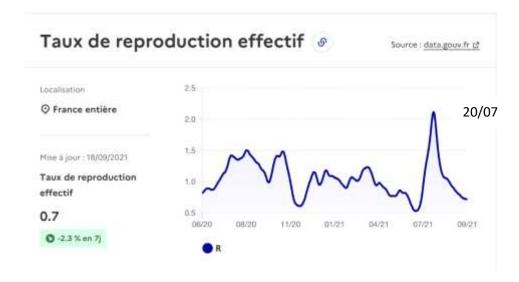


500

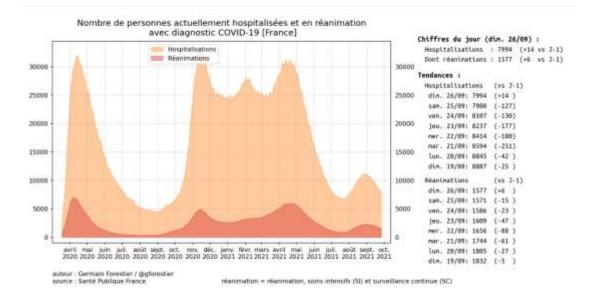
Taux d'incidence

600

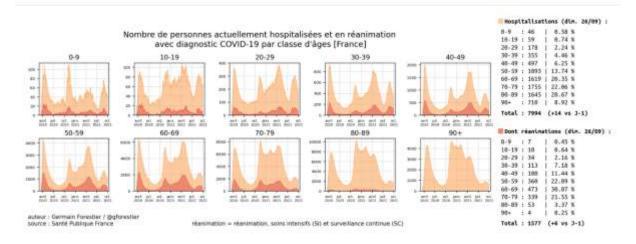
700



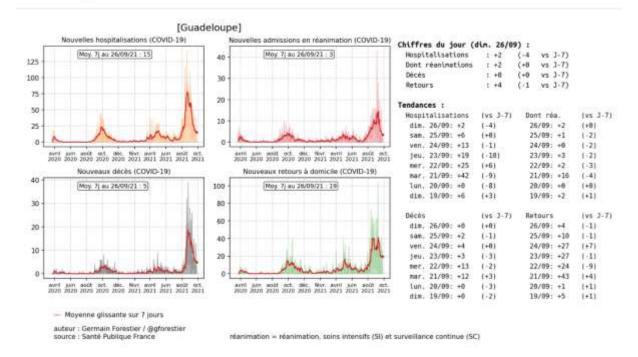
France



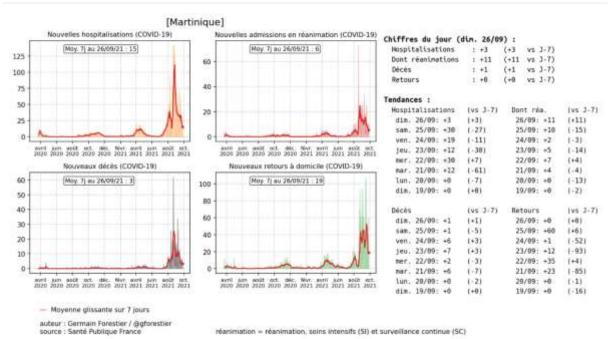
France



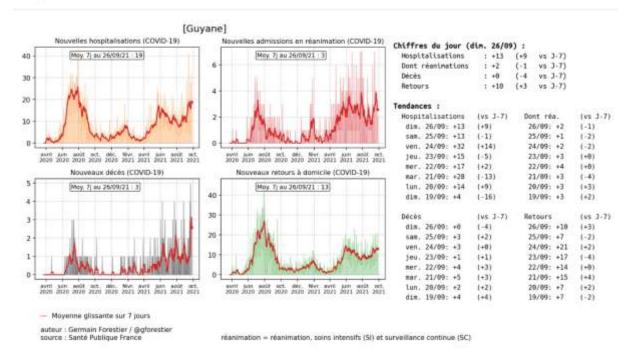
Guadeloupe



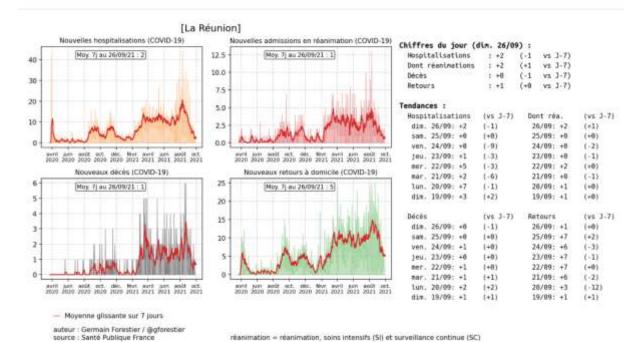
Martinique



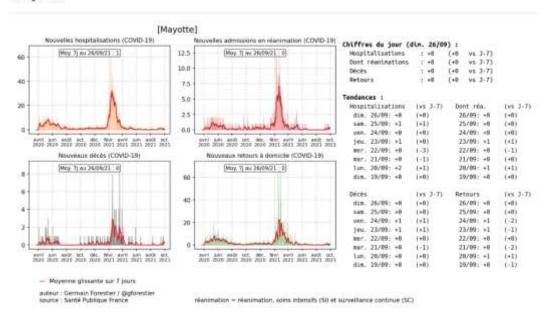
Guyane



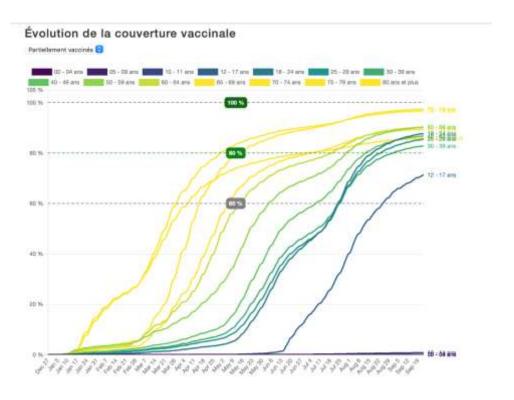
La Réunion ×

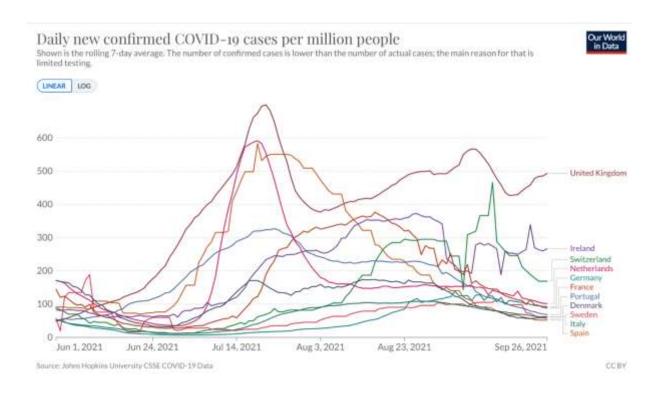


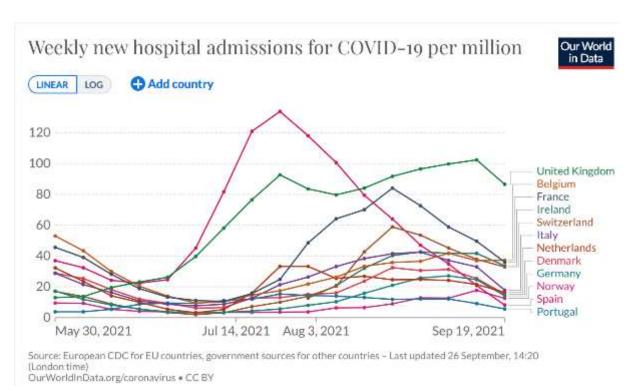
Mayotte











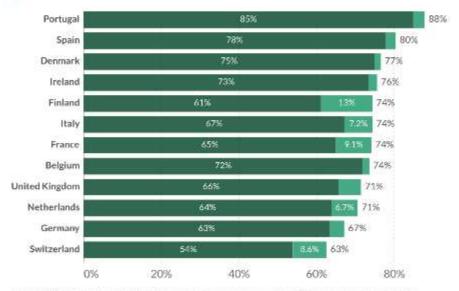
Share of people vaccinated against COVID-19, Sep 26, 2021



Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

Share of people fully vaccinated against COVID-19

Share of people only partly vaccinated against COVID-19



Source: Official data collated by Our World in Data. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses in absolute numbers.

CC BY

Country	Uptake at least one dose (%) - 8o years old and above
Austria	100.0%
Belgium	90.9%
Denmark	100.0%
Finland	95.1%
France	85.8%
Germany	-
Iceland	100.0%
Ireland	100.0%
Italy	97.4%
Netherlands	-
Norway	98.4%
Portugal	100.0%
Spain	100.0%
Sweden	95.0%

ANNEXE 5 : 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 (4 octobre 2021)

Alessio Andronico¹, Paolo Bosetti¹, Cécile Tran Kiem¹, 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

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 décrire comment l'épidémie de COVID-19 pourrait évoluer dans les mois qui viennent selon différentes hypothèses sur l'effet du refroidissement des températures et d'un relâchement possible des mesures de contrôle et comportements sur la transmission de SARS-CoV-2, la couverture vaccinale et l'efficacité des vaccins.

Hypothèses et scénarios:

- O Couverture vaccinale: En calibrant un modèle simple de décroissance exponentielle aux nombres de primo-vaccinés, nous anticipons une couverture vaccinale de 81% chez les adolescents et 90% chez les adultes courant décembre.
- o Effet du refroidissement des températures sur la transmission: Les résultats préliminaires d'une analyse de l'évolution des taux de transmission suggèrent que ces derniers peuvent varier de 33% entre juillet-août (quand ils sont à leur minimum) et décembre-janvier (quand ils sont à leur maximum). Nous explorons donc des scénarios où l'amplitude des taux de transmission liée au climat est de 33% (scénario de référence), 20% et 40%.
- Mesures de contrôle et comportements:
 - Scénarios: Nous présentons des projections pour trois scénarios qui diffèrent par l'intensité des mesures de contrôle et/ou des comportements:
 - Scénario "juin-juillet": Nous utilisons le taux de transmission estimé en juinjuillet comme référence pour un scénario de relâchement partiel des mesures de contrôle et/ou des comportements.
 - Scénario "actuel" (-40% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet): Nous utilisons le taux de transmission estimé entre le 20 août et

- le 25 septembre pour définir comment l'épidémie pourrait évoluer si les mesures et comportements actuels étaient maintenus.
- Scénario "intermédiaire", avec -20% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet.

Tous les scénarios prennent en compte les effets du refroidissement des températures et de l'augmentation de la couverture vaccinale.

- Interprétation: Le passe sanitaire a été instauré dans le courant du mois d'août et constitue le changement le plus important entre les mesures de juin-juillet et les mesures actuelles. Il n'est cependant pas possible de quantifier la part de la réduction des taux de transmission qui est due au passe sanitaire, d'autres facteurs pouvant également avoir joué un rôle (changements de comportements, fin de l'Euro). Les différents scénarios reflètent l'effet d'un relâchement plus ou moins important des mesures de contrôle et/ou des comportements induisant à des changements de 20% ou 40% sur les taux de transmission.
- O Efficacité des vaccins et impact du variant Delta: Nous faisons l'hypothèse que la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%; et que le variant Delta augmente le risque d'hospitalisation de 50% par rapport au variant Alpha.

Résultats:

- O Si les mesures de contrôle et les comportements actuels sont maintenues (-40% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet), on s'attend à ce que le nombre de reproduction de base R_{0i} augmente progressivement avec le refroidissement des températures pour atteindre un pic à 2.8 en janvier 2022. Étant donné la couverture vaccinale élevée, dans ce scénario, on n'attend pas de reprise importante de l'épidémie.
- O Si l'on repasse aux taux de transmission de juin-juillet à partir du 15 octobre, la combinaison du relâchement des mesures/comportements et du refroidissement des températures pourrait faire passer R_{0i} à 4.7 dans notre scénario de référence. Cela conduirait à une reprise de l'épidémie, avec un pic de 1200 admissions à l'hôpital par jour en février 2022. Plus de 100,000 personnes pourraient être hospitalisées pour COVID-19 entre le 1er octobre 2021 et le 1er avril 2022. La taille du pic d'hospitalisations est sensible aux hypothèses (350-1950 hospitalisations quotidiennes selon que l'amplitude des variations saisonnières est de 20-40%).
- O Dans le scénario intermédiaire où les taux de transmission sont réduits de 20% par rapport à juin-juillet, le pic d'hospitalisations resterait faible, compris entre 80 et 140 selon l'intensité de l'effet climatique.
- O Retarder le relâchement des mesures/comportements pourrait permettre de diminuer la taille du pic, voire d'éviter une reprise épidémique si le relâchement devait survenir en fin d'année ou début 2022. Ce résultat pourrait toutefois être remis

- en question si l'efficacité vaccinale diminue au cours du temps ou si un nouveau variant émerge.
- O Les projections sont sensibles aux hypothèses faites sur l'efficacité des vaccins. Si la protection contre le risque d'hospitalisation est réduite de 5% (90% au lieu de 95% dans le scénario de référence), le pic des hospitalisations pourrait passer de 1200 à 2100 par jour. Si la vaccination réduit le risque d'infection de 80% au lieu de 60%, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie, même si l'on repasse aux mesures/comportements de juin-juillet. Des études de sensibilité de ce type sont utiles pour évaluer la pertinence d'une troisième dose.

Discussion et limites:

- O Ces modélisations poussent à un optimisme prudent. Grâce à la couverture vaccinale élevée, il ne sera a priori pas nécessaire de réinstaurer des mesures très contraignantes type couvre-feu ou confinement. Si les mesures et comportements actuels sont maintenus, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie, même lorsqu'on prend en compte le refroidissement des températures. Dans les scénarios où les mesures et comportements sont partiellement relâchés conduisant à un retour aux conditions de juin-juillet, la COVID-19 est toujours susceptible d'affecter la santé d'un nombre important de Français et de générer une pression importante sur le système hospitalier. L'afflux de patients COVID-19 ne devrait cependant pas à lui seul conduire à la saturation des hôpitaux (pic d'hospitalisations COVID-19 inférieur ou égal au pic de la deuxième vague de 2020). Une épidémie de grippe concomitante à l'épidémie de COVID-19 pourrait toutefois augmenter la pression sur le système de santé.
- O La diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps ou l'émergence d'un nouveau variant sont susceptibles de dégrader ces projections.
- O Ces modélisations considèrent la situation nationale.
 - Il existe toutefois des disparités spatiales importantes pour la couverture vaccinale et la proportion de personnes infectées de façon naturelle. Dans les zones où la couverture vaccinale est plus faible, l'impact sur le système hospitalier pourrait être supérieur à celui que nous anticipons en utilisant les moyennes nationales.
 - Par ailleurs, nous n'avons pas évalué l'impact de stratégies de contrôle régionalisées où les mesures sont partiellement relâchées dans les zones géographiques où l'incidence est faible.
- O Les dernières données suggèrent que l'efficacité vaccinale contre l'infection diminue au cours du temps. Ici, nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale contre l'infection est stable et égale à 60%, ce qui correspond à une moyenne entre l'efficacité des personnes qui viennent d'être vaccinées (efficacité plus élevée) et celle des personnes qui ont été vaccinées il y a plus longtemps (efficacité plus faible). Cela pourrait impacter la dynamique de l'épidémie. Nous prendrons en compte ce phénomène dans nos futures modélisations.

Dans nos modélisations de début septembre, nous considérions un scénario de référence où 70% des adolescents, 80% des 18-59 ans et 90% des plus de 60 ans étaient vaccinés (70%-80%-90%). Les couvertures vaccinales plus élevées (et les valeurs de R0i légèrement plus faibles au pic) que nous anticipons désormais rendent les projections plus optimistes.

Modèle

Notre modèle est décrit de façon détaillée dans Bosetti et al [1]. 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 [2]. Par ailleurs, dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%. Nous explorons également des scénarios où la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 90% et le risque d'infection de 80%.

Effet du climat sur la transmission

Dans cette version améliorée de notre modèle, nous prenons explicitement en compte l'effet du climat sur la transmission de SARS-CoV-2. Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que le taux de transmission du SARS-CoV-2 varie en fonction de la température moyenne, avec une amplitude de 33% entre juillet-août quand les taux de transmission sont les plus bas et décembre-janvier quand ils sont les plus hauts. 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 :

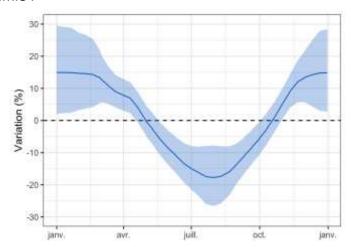


Figure 1: Variations attendues du nombre de reproduction de base R0 au cours de l'année, en fonction de la température moyenne.

Ces résultats sont corroborés par Collin et al [3]. Nous explorons également des scénarios où les variations du taux de transmission associées à la température ont une amplitude de 20% et 40%.

Couverture vaccinale.

La Figure 2 montre le nombre journalier de primo-vaccinations dans les différents groupes d'âge :

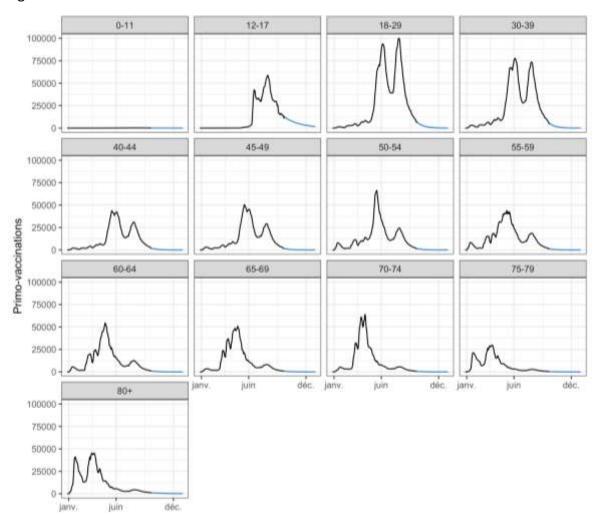


Figure 2 : Nombre journalier de primo-vaccinations dans les différents groupes d'âge lissé sur 7 jours (courbe noire) et calibration d'un modèle de décroissance exponentielle (courbe bleue).

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 3 et le 23 septembre, 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 90% de primo-vaccinés chez les plus de 18 ans et 81% 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 95% chez les 75-79 ans.

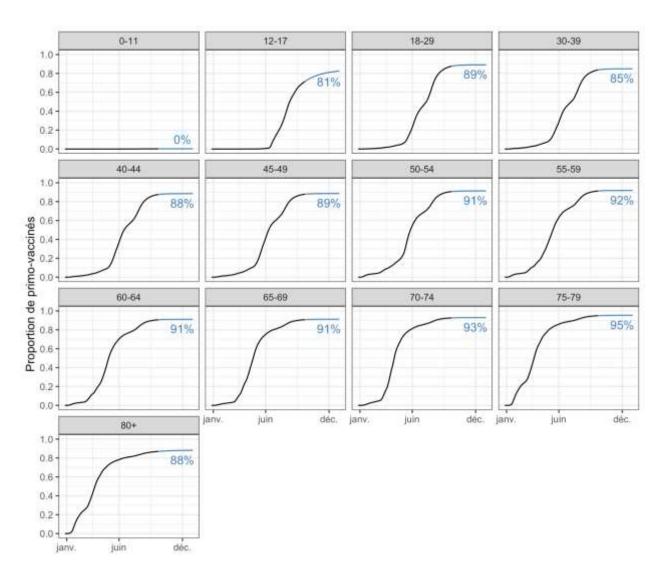


Figure 3: Proportion de Français primo-vaccinés attendue dans les différents groupes d'âge au 1er décembre 2021.

Pour l'ensemble de nos projections, nous utilisons l'évolution de la proportion de primovaccinés anticipée dans la Figure 3.

Transmissibilité du variant Delta durant l'été et scénarios de contrôle de l'épidémie

En calibrant notre modèle aux données d'hospitalisation, nous pouvons estimer l'évolution du nombre de reproduction de base R_{0i} que nous définissons comme le nombre moyen de personnes infectées par un cas i) étant donné les mesures de contrôle mises en oeuvre et les conditions météorologiques à un moment donné et ii) s'il n'y avait pas d'immunité dans la population à ce moment¹. L'estimation de ce paramètre prend en compte l'augmentation progressive de la vaccination durant l'été 2021. En conséquence, l'évolution de ce paramètre

¹ L'indice i dans R_{0i} est ajouté pour rappeler que ce paramètre mesure la transmissibilité dans un contexte où des interventions sont mises en œuvre, et qu'il peut donc varier dans le temps.

fournit des informations précieuses car elle permet de quantifier les changements dans les taux de transmission qui ne sont pas dus à l'augmentation de la couverture vaccinale mais qui s'expliquent par l'effet d'autres variables comme par exemple les mesures de contrôle, les comportements et le climat.

La Figure 4 montre les estimations du nombre de reproduction de base R_{0i} durant l'été 2021, dans notre scénario de référence. Fin juin-début juillet, le nombre de cas Delta croissait de façon très rapide, conduisant à une estimation de R_{0i} de 3.6 (3.5-3.7) sur cette période. On observe une diminution importante du R_{0i} fin juillet-début août, avec un R_{0i} qui est estimé à 2.2 (2.1-2.2) entre le 20 août et le 25 septembre, ce qui correspond à une diminution de 39% par rapport aux valeurs de juin-juillet.

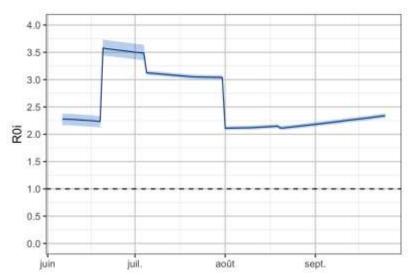


Figure 4: Estimations du nombre de reproduction de base R_{0i} entre juin et septembre 2021, dans notre scénario de référence. Le nombre de reproduction de base R_{0i} est défini comme le nombre moyen de personnes infectées par un cas i) étant donné les mesures mises en œuvre à un moment donné et ii) s'il n'y avait pas d'immunité dans la population à ce moment.

Comme ces estimations corrigent de l'effet de la vaccination, la diminution de R_{0i} observée durant l'été ne peut être expliquée par l'augmentation de la couverture vaccinale. Cette diminution pourrait s'expliquer par l'effet du renforcement des mesures de contrôle (mise en place du passe sanitaire, renforcement des gestes barrières et du port du masque, etc), potentiellement combiné à l'effet d'autres phénomènes (changements des comportements, fin de l'Euro).

Impact d'un relâchement des mesures de contrôle et/ou des comportements

Nous présentons des projections pour trois scénarios qui diffèrent par l'intensité des mesures de contrôle et/ou des comportements :

- Scénario "juin-juillet": Nous utilisons le taux de transmission estimé en juin-juillet comme référence pour un scénario de relâchement partiel des mesures de contrôle et/ou des comportements.
- Scénario "actuel" (-40% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet):
 Nous utilisons le taux de transmission estimé entre le 20 août et le 25 septembre pour définir comment l'épidémie pourrait évoluer si les mesures et comportements actuels étaient maintenus.
- Scénario "intermédiaire", avec -20% de réduction des taux de transmission par rapport à juin-juillet.

Tous les scénarios prennent en compte les effets du refroidissement des températures et de l'augmentation de la couverture vaccinale.

Nous commençons par explorer la situation où le relâchement partiel des mesures de contrôle a lieu le 15 octobre 2021. Le panneau gauche de la Figure 5 montre la trajectoire de R_{0i} pour les différents niveaux de contrôle envisagés et pour un effet climat intermédiaire (33% d'amplitude; scénario de référence), modéré (20%) ou fort (40%). Le panneau droit montre la dynamique des hospitalisations attendue dans chaque scénario.

Si les mesures de contrôle et les comportements actuels sont maintenus, on s'attend à ce que R_{0i} augmente progressivement avec le refroidissement des températures pour atteindre un pic à 2.8 en janvier 2022. Etant donné la couverture vaccinale élevée, dans ce scénario, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie.

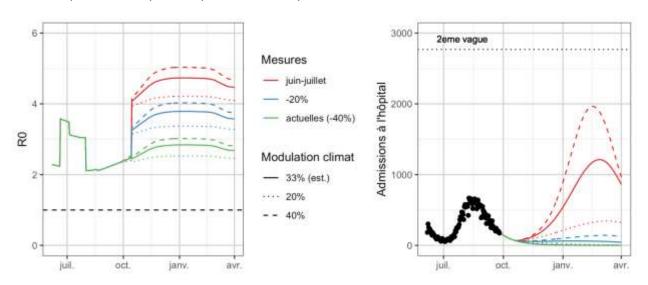


Figure 5: Projections du nombre de reproduction de base R_{0i} (gauche) et du nombre journalier d'admissions à l'hôpital pour différents scénarios de contrôle de l'épidémie à compter du 15 octobre, prenant en compte l'effet du refroidissement des températures. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de

référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

Si l'on repasse aux mesures et comportements de juin-juillet, la combinaison du relâchement des mesures/comportements et du refroidissement des températures pourrait faire passer R_{0i} à 4.7 dans notre scénario de référence. Cela pourrait conduire à une reprise de l'épidémie, avec un pic de 1200 admissions à l'hôpital par jour en février 2022. La taille du pic d'hospitalisations est sensible aux hypothèses (350-1950 hospitalisations quotidiennes selon que l'amplitude des variations saisonnières est de 20-40%). Dans le scénario intermédiaire où les taux de transmission sont 20% plus faibles qu'en juin-juillet, le pic d'hospitalisation resterait faible, compris entre 80 et 140 selon l'intensité de l'effet climatique.

Le retour aux mesures de contrôle et comportements de juin-juillet pourrait conduire à un nombre important d'hospitalisations, qui pourraient être évitées si les mesures étaient maintenues:

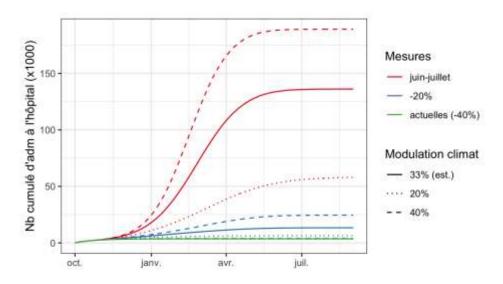


Figure 6: Nombre cumulé d'admissions hospitalières entre le 1er octobre 2021 et le 1er avril 2022, selon les mesures de contrôles et les comportements à compter du 15 octobre, prenant en compte l'effet du refroidissement des températures. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

Impact de la date du relâchement des mesures/comportements

Les Figures 7 et 8 montrent comment la date de relâchement des mesures/comportements est susceptible d'impacter la dynamique de l'épidémie. Retarder le relâchement des mesures/comportements pourrait permettre de diminuer la taille du pic, voire d'éviter une reprise épidémique si le relâchement devait survenir en fin d'année ou début 2022. Ce résultat pourrait toutefois être remis en question si l'efficacité vaccinale diminue au cours du temps ou si un nouveau variant émerge.

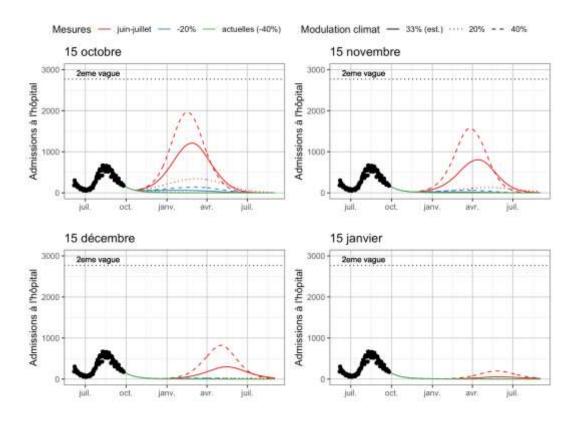


Figure 7: Dynamique des hospitalisations selon que les mesures/comportements sont relâchés le 15 octobre, le 15 novembre 2021, le 15 décembre ou le 15 janvier. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

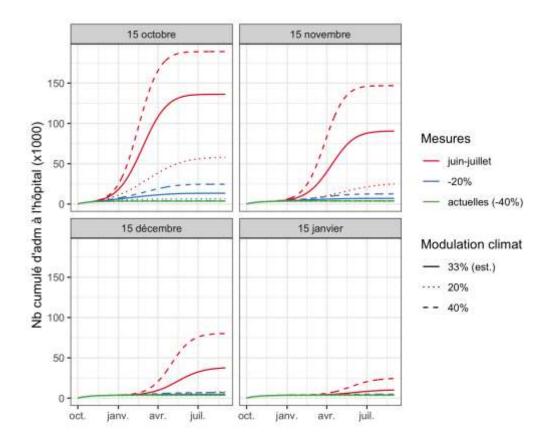


Figure 8: Nombre cumulé d'admissions hospitalières entre le 1er octobre 2021 et le 1er septembre 2022, selon que les mesures/comportements sont relâchés le 15 octobre, 15 novembre, 15 décembre ou 15 janvier. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

Impact des hypothèses sur l'efficacité des vaccins

Les projections sont sensibles aux hypothèses faites sur l'efficacité des vaccins (Figure 9). Si la protection contre le risque d'hospitalisation est réduite de 5% (90% au lieu de 95% dans le scénario de référence), le pic des hospitalisations pourrait passer de 1200 à 2100 par jour. Si la vaccination réduit le risque d'infection de 80% au lieu de 60%, on ne s'attend pas à une reprise importante de l'épidémie, même si l'on repasse aux mesures/comportements de juinjuillet.

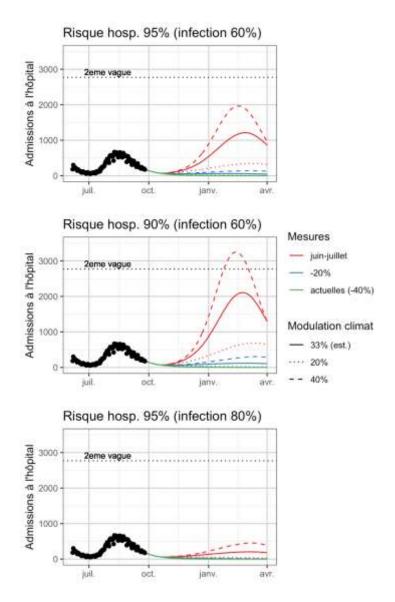


Figure 9: Dynamique des hospitalisations selon les hypothèses faites sur l'efficacité vaccinale: Scénario de référence (réduction de 95% du risque d'hospitalisation, 60% du risque d'infection et 50% du risque de transmission si la personne vaccinée est infectée), Scénario avec 90% de réduction du risque d'hospitalisation, Scénario avec 80% de réduction du risque d'infection. Les différents niveaux de contrôle sont: i) niveau de contrôle mesuré en juin-juillet; ii) niveau de contrôle actuel (taux de transmission réduits de 40% par rapport à juin-juillet); iii) niveau de contrôle intermédiaire (taux de transmission réduits de 20% par rapport à juin-juillet). Dans notre scénario de référence, nous faisons l'hypothèse que R_{0i} connaît une amplitude

saisonnière de 33% du fait des variations de température. Nous explorons également des scénarios où l'amplitude est de 20% et 40%. Dans notre scénario de référence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 95%, le risque d'infection de 60% et le risque de transmission si une personne vaccinée est infectée de 50%.

Références

- Bosetti P, Kiem CT, Andronico A, Colizza V, Yazdanpanah Y, Fontanet A, et al. Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France. 2021 [cited 23 Sep 2021]. Available: https://hal-pasteur.archivesouvertes.fr/pasteur-03272638/document
- Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 [cited 23 Sep 2021]. doi:10.1016/S1473-3099(21)00290-5
- 3. Collin A, Hejblum BP, Vignals C, Lehot L, Thiébaut R, Moireau P, et al. 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. 2021; 2021.07.09.21260259.

BIBLIOGRAPHIE

- Conseil scientifique COVID-19. Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19. Fin de la période estivale et pass sanitaire Rentrée de septembre 2021. 20 août 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_d_alerte_conseil_scientifique_20_aout_2021_actualise_25_aout_2 021.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. MISE EN PLACE D'UN DECRET ETABLISSANT LES ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE DANS LE « PASS SANITAIRE ». 5 août 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis-conseil-scientifique5.08.2021.pdf
- Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. REAGIR MAINTENANT POUR LIMITER UNE NOUVELLE VAGUE ASSOCIEE AU VARIANT DELTA. 6 juillet 2021. Disponible sur : https://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_6_juillet_2021_actualise_8_juillet_2021.pdf
- Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France Mise à jour du 28/09/2021. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronaviruscovid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2
- Santé publique France. Bilans COVID-19 quotidiens notamment celui du 3 octobre 2021.
- Santé publique France. Point épidémiologique hebdomadaire. 30 septembre 2021. Disponible sur
 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-septembre-2021
- Odoxa. Sondage sur le Regard des Français sur le pass sanitaire. 23 septembre 2021. Disponible sur: http://www.odoxa.fr/wp-content/uploads/2021/09/Odoxa-_-BackboneConsulting-_-Le-Figaro-Vaccins-et-pass-sanitaire.pdf
- Alessio Andronico, Paolo Bosetti, Cécile Tran Kiem, Juliette Paireau, Simon Cauchemez. Evaluation de l'impact de COVID-19 en France métropolitaine durant l'automne-hiver 2021-2022 prenant en compte l'effet du climat, de la vaccination et des mesures de contrôle. 29 septembre 2021.
- Meredith Wadman. Israel's struggles to contain COVID-19 may be a warning for other nations. Science. doi: 10.1126/science.acx9164
- Yinon M. Bar-On. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. NEJM. September 15, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2114255
- José Manuel Aburto et al. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. International Journal of Epidemiology. Published 26 September 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyab207
- Hana M El Sahly et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. N Engl J Med. 2021 Sep 22. doi: 10.1056/NEJMoa2113017.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 16th update – 30 September 2021. ECDC: Stockholm; 2021.

- Article paru dans Le Figaro le 27 septembre 2021. Bruno Lasserre: «États d'urgence: ne pas les banaliser, mieux les organiser et garantir l'État de droit». Disponible sur : https://www.lefigaro.fr/vox/societe/bruno-lasserre-etats-d-urgence-ne-pas-les-banaliser-mieux-les-organiser-et-garantir-l-etat-de-droit-20210927
- GOV.UK. Scientific Advisory Group for Emergencies. VEEP: Vaccine effectiveness table, 27 August 2021. Published 14 September 2021. Available on : https://www.gov.uk/government/publications/veep-vaccine-effectiveness-table-7-september-2021
- Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance reports (weeks 19 to 38). Available on: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-surveillance-report
- US FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA NEWS RELEASE "FDA Authorizes Booster Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Certain Populations". 22 September 2021. Available on: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations
- KAI KUPFERSCHMIDT, MEREDITH WADMAN. Delta variant triggers new phase in the pandemic. SCIENCE. 25 Jun 2021. Vol 372, Issue 6549. pp. 1375-1376. DOI: 10.1126/science.372.6549.1375
- WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. HIGH-LEVEL EUROPEAN EXPERT GROUP PROPOSING A ROADMAPTOWARDS STABILIZATION OF THE COVID-19 PANDEMIC IN THE EUROPEAN REGION. September 05, 2021. Available on : https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/511827/HighLevelExpertGroup-COVID19-eng.pdf
- Telenti, A., Arvin, A., Corey, L. et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. Nature 596, 495–504 (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03792-w
- Smriti Mallapaty. Delta threatens rural regions that dodged earlier COVID waves. Nature 596, 325-326 (2021). 6 August 2021, correction 13 August 2021. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-021-02146-w
- Ewen Callaway. The mutation that helps Delta spread like wildfire. Nature 596, 472-473 (2021). 20 August 20210. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-021-02275-2
- Rachael Pung. Serial intervals in SARS-CoV-2 B.1.617.2 variant cases. The Lancet. VOLUME 398, ISSUE 10303, P837-838, SEPTEMBER 04, 2021 Published:August 10, 2021DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01697-4
- Katherine A Twohig et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. The Lancet Infectious Diseases. Published:August 27, 2021DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8
- Leslie Roberts. How COVID is derailing the fight against HIV, TB and malaria. Nature 597, 314 (2021). 10 September 2021, correction 14 September 2021. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-021-02469-8
- MERCK. Communiqué de presse « Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study". 1st October 2021. Available on: https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-

- investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/
- KAI KUPFERSCHMIDT. Will the pandemic fade into an ordinary disease like the flu? The world is watching Denmark for clues. Science. 30 September 2021. doi: 10.1126/science.acx9272