

Stratégie vaccinale contre la Covid-19 au long terme : contrôle ou élimination ?

Judith E. Mueller

École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes et Paris, Institut Pasteur, Paris

La vaccination permettra-t-elle d'éliminer l'épidémie de Covid ou de la contrôler ? Les résultats dépendront de l'efficacité vaccinale, de la durée de protection, de la sécurité des vaccins et de leur efficacité contre les variants.

La première phase de riposte vaccinale à l'épidémie de Covid-19, avec des doses de vaccins disponibles limitées et en cours de déploiement, visait à la protection des personnes les plus à risque face à la Covid-19. Depuis, la couverture vaccinale s'est étendue à différentes catégories d'âge de personnes ou professionnels de santé présentant des comorbidités. Ce choix de la Haute Autorité de santé cible préférentiellement la réduction de la mortalité, des hospitalisations et des formes graves. Mais une stratégie vaccinale à moyen et long termes doit être envisagée, notamment pour réduire la circulation du SARS-CoV-2. Dès lors, quelle vision peut-on avoir pour la France : contrôle ou élimination de la Covid-19 ? Cet article présente une analyse des stratégies vaccinales nécessaires et des conditions de faisabilité.

Contexte

L'émergence d'un nouveau coronavirus depuis 2019, le SARS-CoV-2, est à l'origine d'une pandémie d'un syndrome respiratoire avec atteinte multi-organe, la Covid-19. Comme dans la plupart des autres pays du monde, cette épidémie a provoqué en France une nette surmortalité et la saturation des services de soins, notamment de réanimation. Les mesures non pharmaceutiques mises en place successivement depuis le printemps 2020 (traçage et isolement de personnes contacts, et confinement de la population) ont atteint leur but de diminuer la circulation du SARS-CoV-2

et ainsi de réduire la morbidité. Mais leurs effets sont à durée limitée, et insuffisants pour stopper la circulation et éviter la surmortalité au long terme. L'effet insuffisant s'explique par deux caractéristiques de ce pathogène émergent.

- Près de 50 % des infections à SARS-CoV-2 seraient transmises par des personnes sans symptômes d'infection [He] ou avant le début de ceux-ci. En conséquence, les approches de traçage et isolement de contacts – mesures efficaces contre d'autres maladies épidémiques – ne parviennent pas à arrêter à un niveau suffisant les chaînes de transmission.

- La population mondiale était au départ sans protection immunitaire face au SARS-CoV-2 [1], virus hautement transmissible avec relativement peu de réponses aux mesures de contrôle. Il est donc probable que la quasi-totalité¹ de la population s'infectera une ou plusieurs fois avant d'acquérir une immunité naturelle protectrice au long terme.

En conséquence, avec une létalité stable de la Covid-19, on ne peut réduire le nombre de décès par des mesures de contrôle, seulement les retarder et ainsi gagner du temps, soit pour identifier un traitement permettant d'éviter l'évolution vers des formes sévères de Covid-19, soit pour protéger la population par une immunité vaccinale.

1. Cf. infra pour le pourcentage nécessaire à une immunité de groupe.

Quelle vision pour la vaccination contre la Covid-19 au long terme ?

En février 2021, trois vaccins (deux à ARNm et un à vecteur viral) étaient utilisés en France. Dans un premier temps, étant donné la rareté des doses vaccinales à l'échelle nationale et mondiale, la priorité était de réduire la morbidité et mortalité dues à la Covid-19 en ciblant les personnes à fort risque de forme grave en raison de leur âge ou de comorbidités. Les soignants, ressources professionnelles indispensables en temps d'épidémie, étaient également ciblés pour limiter l'absentéisme lié aux formes modérées. Dans le cadre d'un « projet de démonstration » en Israël, visant à évaluer le vaccin ARNm de Pfizer en vie réelle, il était possible de cibler par la vaccination également la population générale. Dès cette première phase de riposte vaccinale, la communauté internationale s'est trouvée face au défi d'éviter l'usage « inefficace » des doses vaccinales pour des objectifs autres que la protection des plus vulnérables.

Avec la montée en puissance des capacités de production et l'arrivée d'autres vaccins au cours de l'année 2021, l'attente évolue vers le vœu que la vaccination puisse servir à « arrêter l'épidémie ». Ce terme un peu général fédère deux visions différentes, qui impliquent des stratégies vaccinales distinctes à long terme.

Vision « contrôle »

La vision « contrôle » implique que la Covid-19 deviendra une maladie endémique et touchant en morbi-mortalité essentiellement des personnes vulnérables non vaccinées, comme la grippe saisonnière. Cette vision s'appuie sur l'hypothèse que l'immunité contre le SARS-CoV-2, naturelle ou acquise par vaccination, serait temporaire et partielle, et ne couvrirait pas complètement les variants génétiques observés au fil des années. Une immunité naturelle serait acquise par la population générale le long de la vie et atténuerait les recrudescences épidémiques. Dans cette vision, il convient de vacciner surtout les personnes chez qui cette immunité ne peut pas être acquise à temps ou est insuffisante (personnes âgées, maladies spécifiques). L'exigence vis-à-vis des vaccins sera de protéger les vaccinés directement contre les formes graves, et il y aura peu d'exigence sur la capacité à bloquer l'infection ou la transmission.

Les vaccins disponibles en février 2021 ont démontré leur capacité à protéger contre les formes graves et les hospitalisations, y compris chez les personnes au-delà de 65 ans [12]. L'acceptation de la vaccination dans les tranches d'âge ciblées semble être assez élevée (62 % d'intention vaccinale chez les 65 ans et plus à la fin novembre 2020), même si elle est marquée par le niveau d'études et la confiance dans les autorités [9]. L'immunité naturelle qui sera acquise par les jeunes générations, peu vaccinées, permettra de ralentir la circulation du SARS-CoV-2 et de réduire la morbi-mortalité ultérieurement, quand elles arriveront à l'âge de risque de Covid-19 grave.

Avec cette perspective, on ne pourra pas véritablement « arrêter l'épidémie » et « revenir rapidement à une vie normale ». Il y aurait une transition lente sur plusieurs mois ou années, au cours desquels des recrudescences sont possibles, par exemple en saison hivernale ou en cas d'émergence d'un variant insuffisamment couvert par les vaccins. Lors d'une recrudescence, des interventions de riposte pourront être nécessaires, y compris l'obligation de mesures barrières de distanciation physique (associées à l'hygiène des mains, au respect des gestes barrières, au port de masque ainsi qu'à des mesures collectives de nettoyage et aération des locaux et de maîtrise de la densité de personnes dans un lieu donné) (avis du 24 avril 2020 de l'HCSF) et de vaccination de rattrapage. La circulation continue facilitera aussi l'évolution et la propagation de nouveaux variants génétiques du SARS-CoV-2, avec le risque d'augmentation de la transmissibilité et de la sévérité des infections.

Vision « élimination »

La vision « élimination » part de l'hypothèse que la vaccination permettra de fortement réduire la circulation du virus et ainsi d'éliminer à terme le SARS-CoV-2 ; ou au moins de rendre l'infection sporadique, donc contrôlable par des interventions de riposte très ciblées. Cette vision s'inspire de l'exemple du méningocoque C au Royaume-Uni. L'émergence d'une nouvelle souche méningococcique, issue de clone hyperinvasif, a pu être stoppée par un programme de vaccination à couverture élevée, ciblant les enfants et adolescents, qui a limité la circulation de la souche en l'éliminant presque [11]. Dans cette vision, il convient

de vacciner exhaustivement et dans une courte durée les groupes de population qui assurent la circulation constante du pathogène. L'exigence vis-à-vis des vaccins sera un fort effet contre l'infection et/ou la transmission. Les vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C ont cette capacité de réduire la prévalence de portage dans la population. Une autre exigence sera une durée de protection vaccinale de plusieurs années, éventuellement obtenue par des rappels vaccinaux. Enfin, cette stratégie nécessite une couverture vaccinale élevée, au niveau de l'immunité de groupe, faute de quoi seul un ralentissement de la circulation sera obtenu.

Cette vision correspond au souhait général des populations de pouvoir en finir avec la période pandémique et ses impacts néfastes (directs ou indirects à cause des mesures de contrôle) sur la société, l'économie nationale et internationale. Mais plusieurs éléments interrogent si cette vision est atteignable pour la Covid-19.

Critères de faisabilité d'une élimination

- Pour un objectif d'élimination (faire disparaître la maladie d'une zone géographique en arrêtant la circulation du pathogène) ou d'éradication (faire disparaître le pathogène), il faut prendre en considération les critères de faisabilité établis [8]. L'existence de vaccins efficaces et d'une volonté politique sont des facteurs essentiels, mais la forte proportion d'infections asymptomatiques (rendant difficile la détection de cas) et l'hypothèse d'un réservoir animal mettent en question une élimination mondiale. Un objectif d'élimination régionale (par exemple en Europe) serait confronté au risque de réimportation du SARS-CoV-2 d'autres régions du monde. Enfin, il faut noter que les programmes d'éradication (variole, polio) ou d'élimination (rougeole) sont ou étaient des projets sur plusieurs années voire décennies. Ils combinent des approches de vaccination préventive (en routine), des campagnes de rattrapage et, en phase avancée, la vaccination en anneau autour de cas, et nécessitent une forte coopération à échelle régionale ou mondiale.

Capacités des vaccins contre la Covid-19 à réduire le risque d'infection et/ou de transmission

Pour que la vision « élimination » soit réaliste, il faut disposer de vaccins avec fort

effet contre l'infection et la transmission?. L'effet contre l'infection et/ou contre la transmission peut reposer sur deux mécanismes (figure 1).

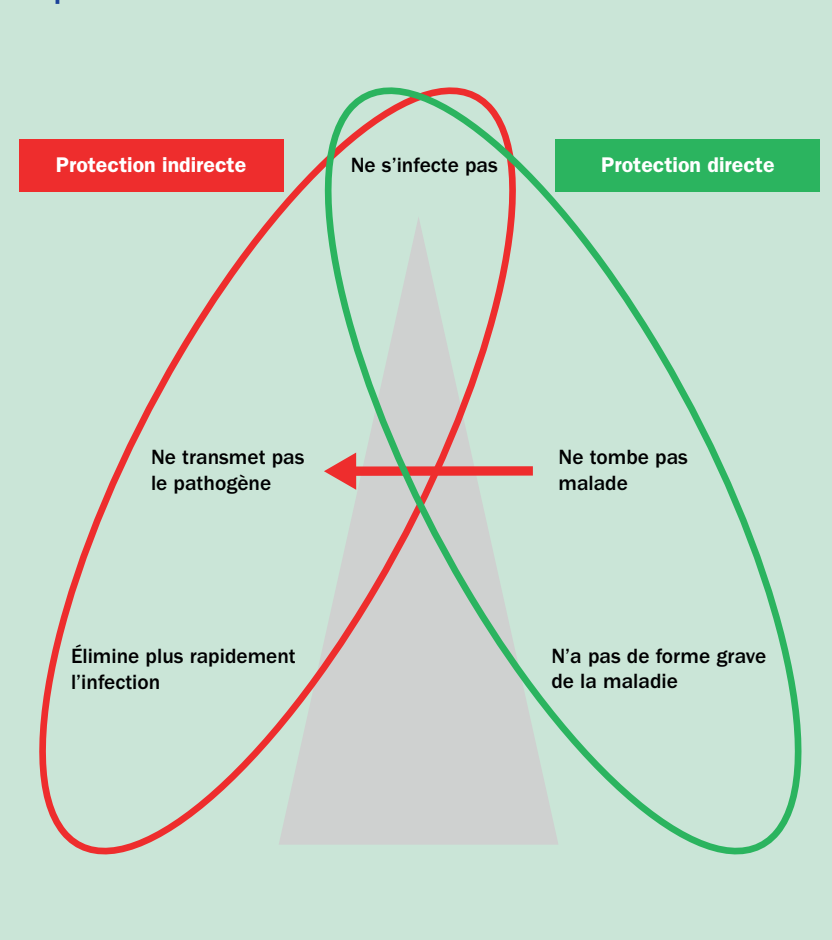
- Le vaccin confère une immunité, épithéliale ou mucosale, qui agit au niveau de la surface porte d'entrée du pathogène. Une protection forte est documentée pour quelques vaccins seulement, comme ceux contre les HPV, les vaccins conjugués contre les bactéries encapsulés méningocoque, pneumocoque et Hib, et comme les vaccins oraux contre la polio et le rotavirus. En février 2021, les connaissances sur la capacité des vaccins contre la Covid-19 à réduire le risque d'infection sont limitées. Les premières données disponibles à la rédaction de l'article suggèrent que les vaccins ARNm et à vecteur viral pourraient protéger contre environ la moitié des épisodes d'infections asymptomatiques, avec une grande variation en fonction du type de vaccin et des souches virales en circulation [2, 5]. Un vaccin qui protège parfaitement contre l'infection protège aussi contre la transmission. Par contre, si la protection contre l'infection n'est pas parfaite, alors la question de la protection contre la transmission se pose.

- La plupart de vaccins (contre grippe, rougeole, coqueluche, diphtérie...) réduisent la transmission du pathogène en évitant le développement d'une maladie symptomatique caractérisée par des symptômes transmetteurs (toux, rhume, éternuements, vomissements, vésicules). Comme pour le SARS-CoV-2, près de 50 % des infections secondaires seraient transmises par des personnes sans ou avant symptômes [7], cet effet risque d'être marginal. La protection contre la transmission peut aussi résulter d'une réduction de la charge virale ou densité de colonisation à la surface chez les personnes vaccinées. En février 2021, la seule évaluation disponible suggère que le vaccin à vecteur viral ne modifie de façon importante ni la durée ni la charge virale de l'infection asymptomatique [5].

2. Comme évoqué, la quasi-élimination du méningocoque C hyperinvasif au Royaume-Uni a été réalisée en utilisant un vaccin avec fort impact sur la circulation de la souche. De façon similaire, l'élimination de la poliomyélite a été acquise sur plusieurs continents en utilisant le vaccin polio oral (VPO) avec un fort effet contre l'infection, pendant que le vaccin polio inactivé (VPI), qui a un effet contre l'infection seulement quelques mois après la vaccination, a servi à maintenir l'immunité grâce à une couverture quasi systématique (> 90 %).

figure 1

Schéma de l'effet de l'immunité vaccinale contre la maladie, l'acquisition de l'infection et la transmission



Quelles tranches de la population cibler ?

Les tranches d'âge de circulation du SARS-CoV-2 se distinguent relativement peu. La transmission serait plus faible à partir des enfants et des contacts sociaux fréquents chez les jeunes adultes. Dans une vision « élimination » de la Covid-19, il faudrait probablement cibler toutes les tranches d'âge en prenant en compte d'autres considérations comme l'efficacité et la sécurité selon l'âge. Dès lors, cela nécessite une vaccination à très large échelle ciblant une grande partie de la population avec une couverture suffisante.

Immunité de groupe, couverture nécessaire pour arrêter la circulation

Une couverture vaccinale de 60 à 70 % a été mentionnée comme objectif de la

vaccination contre la Covid-19, afin d'obtenir une immunité de groupe permettant d'arrêter la circulation du virus et de l'éliminer à terme. Le seuil de prévalence de personnes immunes, P_{immun} , c'est-à-dire de personnes protégées contre toute infection ou transmission, peut être estimé à partir de la constante théorique d'infectiosité (RO) d'un pathogène : $P_{\text{immun}} = 1 - 1/RO$, avec un RO estimé entre 2 et 3 pour le SARS-CoV-2. Cependant, ce calcul doit se baser sur le R réel, qui prend en compte la fréquence de contacts infectieux (modifiable par la distanciation physique et le traçage-isolément), le risque d'infection lors d'un contact (port du masque) et la durée d'infectiosité (modifiable éventuellement par la vaccination chez les cas symptomatiques [5]). En conséquence, le maintien des mesures barrières et

Références

- Anderson E. M., Goodwin E. C., Verma A., et al. « Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection ». *Cell*, 2021, Feb. 9. S0092-8674 (21) 00160-4. DOI : 10.1016/j.cell.2021.02.010.
- Baden L. R., El Sahly H. M., Essink B., et al. « Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine ». *N Engl J Med*, 2021, Feb 4, 384 (5), 403-16. DOI : 10.1056/NEJMoa2035389.
- Enquête CAPP-VaCov. Résultats préliminaires disponibles : www.geres.org
- Donzel Godinot L., Sicsic J., Lachâtre M., et al. « Quantifying preferences around vaccination against frequent, mild disease with risk for vulnerable persons : A discrete choice experiment among French hospital health care workers ». *Vaccine*, 2021, 39, 805-14. DOI : 10.1016/j.vaccine.2020.12.057.
- Emary K. R. W., Golubchik T., Aley P. K. « Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) ». Manuscrit soumis à *Lancet*. <https://ssrn.com/abstract=3779160>
- HCSP. Avis du 24 avril 2020. Préconisations relatives à l'adaptation des mesures barrières et de distanciation sociale à mettre en œuvre en population générale, hors champs sanitaire et médico-social, pour la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=806>
- He X., Lau E. H., Wu P., et al. « Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of Covid-19 ». *Nature Medicine*, 2020, 26, 672 - 5. DOI : 10.1038/s41591-020-0869-5.
- Hopkins D. R. « Disease eradication ». *N Engl J Med*, 2013, 368, 54-63. DOI : 10.1056/NEJMra1200391.
- Enquête PrefMeCo. Manuscrit soumis et disponible : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03137259>
- Seanehia J., Treibich C., Holmberg C., et al. « Quantifying population preferences around vaccination against severe but rare diseases : A conjoint analysis among French university students, 2016 ». *Vaccine*, 2017, 35 (20), 2676-84. DOI : 10.1016/j.vaccine.2017.03.086.
- Trotter C. L., Maiden M. C. J. « Meningococcal vaccines and herd immunity : Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs ». *Expert Rev Vaccines*, 2009, Jul., 8 (7), 851-61. DOI : 10.1586/erv.09.48.
- Vasileiou E., Simpson C., Robertson C., et al. « Effectiveness of first dose of Covid-19 vaccines against hospital admissions in Scotland : National prospective cohort study of 5.4 million people ». Manuscrit soumis à *Lancet*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264
- HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandation relative à la vaccination contre la Covid-19 de l'entourage de certaines populations vulnérables - synthèse des données relatives à l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur la transmission du SARS-COV-2 au 1^{er} avril 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264090/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandation-relative-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-de-l-entourage-de-certaines-populations-vulnerables-synthese-des-donnees-relatives-a-l-efficacite-des-vaccins-contre-la-covid-19-sur-la-transmission-du-sars-cov-2-au-1er-avril-2021

d'un certain niveau de distanciation physique pourront permettre de baisser l'objectif d'immunité. En théorie, l'arrêt de la circulation du virus serait facilité par le maintien d'un protocole sanitaire. En revanche, pour que cet arrêt de circulation se traduise en élimination soutenue du SARS-CoV-2 en population française, il faudrait maintenir la protection vaccinale et le protocole sanitaire sur une durée suffisamment longue, afin de rester protégé contre des éventuelles réimportations internationales. Cette situation ressemblerait à la situation de la rougeole, où les efforts d'un pays ou d'un continent (élimination de la rougeole dans les Amériques) peuvent être mis à l'échec par l'importation du virus d'un autre pays (depuis la France en 2011), si des niches sous-vaccinées existent. Pour que cette stratégie « élimination » porte ses fruits, la couverture vaccinale au-delà du seuil

doit être maintenue de façon homogène dans la population entière, sans niches de personnes refusant ou n'ayant pas accès à la vaccination. Par ailleurs, si l'immunité induite par la vaccination Covid-19 se révèle à durée limitée, des rappels devront être réalisés régulièrement avec la même couverture cible.

Ces considérations programmatiques montrent l'importance du défi de l'élimination. Mais la capacité probablement imparfaite des vaccins à protéger contre l'infection et/ou la transmission du SARS-CoV-2 pourrait rendre cet objectif infaisable. En effet, les considérations sur le seuil d'immunité de groupe portent sur une immunité bloquant l'infection, et non sur la protection contre la maladie clinique. Avec des vaccins évitant seulement une partie des épisodes infectieux, la couverture cible nécessaire serait considérablement supérieure et même proche de 100 %.

Acceptabilité

Une couverture vaccinale proche de 100 % dans toutes les tranches d'âges de la population impliquerait qu'une grande partie de la cible vaccinale ne serait pas directement à fort bénéfice de la vaccination, à savoir les personnes de moins de 50 ans.

Trois stratégies comparables existent en France aujourd'hui : la vaccination grippe des soignants, le rattrapage du méningocoque C jusqu'à 24 ans et la vaccination HPV des garçons (en vigueur depuis 2021 seulement). Même en absence d'effets indésirables graves scientifiquement confirmés, ces couvertures ne dépassent pas 50 %. Ces observations sont peu encourageantes pour la couverture vaccinale contre la Covid-19 à attendre dans les tranches plus jeunes ; on peut cependant penser que la réduction même partielle du risque de transmission vers des personnes vulnérables de son entourage peut être

une motivation importante, comme cela a été démontré chez les soignants français [3]. De même, la lutte collective contre une épidémie représente également un facteur motivationnel chez les jeunes adultes et soignants [4, 10]. Il reste toutefois incertain si ces facteurs permettront d'obtenir une couverture élevée dans les tranches plus jeunes.

Il est possible que seule une obligation vaccinale pour toutes les tranches d'âge, portant sur une vaccination initiale et des rappels réguliers, permette d'obtenir la couverture vaccinale nécessaire à une immunité de groupe, proche de 100 %. La décision d'une telle obligation serait essentiellement politique, avec des retentissements sur le positionnement de l'État vis-à-vis des libertés individuelles et notamment des droits du patient, de son rôle protecteur – dans ce cas non pas pendant mais au décours d'une épidémie –, de sa capacité à garantir la mise à disposition de produits efficaces et sûrs. Les obligations vaccinales en

France concernent uniquement des vaccins avec bénéfice direct important pour la personne vaccinée (vaccination infantile et groupes professionnels). Une obligation qui concernerait aussi des personnes avec faible bénéfice direct représenterait un changement de paradigme. Il faut aussi évoquer la question de la faisabilité d'une telle obligation à large échelle, de l'exigibilité et son contrôle lors de l'accès à des collectivités, événements collectifs ou services citoyens.

Conclusion et perspectives

La stratégie vaccinale au long terme contre la Covid-19 dépendra notamment de l'efficacité vaccinale, dans les différentes tranches d'âge, contre la maladie, l'infection et la transmission; de la durée de la protection conférée, y compris après une infection et après multiples rappels; de la sécurité globale des vaccins (tolérance et absence d'événements indésirables graves rares sur plusieurs mois après la vaccination); et de leur efficacité contre

les variants et ultérieurement sous-types du SARS-CoV-2. Les objectifs prioritaires devront être de développer des vaccins à large couverture des souches virales, et à immunité mucosale renforcée. La capacité de la communauté internationale à mettre en place une stratégie vaccinale mondiale et l'évolution de l'épidémiologie seront des facteurs importants également.

À ce stade, et au regard de l'expérience d'autres vaccinations, les incertitudes sur la capacité des vaccins à bloquer la circulation du SARS-CoV-2 et les défis pour maintenir des couvertures vaccinales très élevées à long terme suggèrent qu'un objectif d'élimination est peu réaliste.

En revanche, il apparaît faisable d'envisager un contrôle au long terme de la Covid-19, avec réduction nette de la morbi-mortalité, qui s'appuiera non seulement sur une couverture forte dans les tranches d'âge à risque mais aussi sur l'effet partiel des vaccins contre l'infection et la transmission, qui permettra l'accélération du contrôle. ■

Revue **adsp** trimestriel

actualité et dossier en santé publique

Les Presses de l'EHESP, nouvel éditeur de la **Revue adsp**, publient des ouvrages, classeurs et logiciels depuis plus de 30 ans dans les domaines de la santé publique, de l'action sociale et du management en santé !

» Avec plus de 300 titres répartis dans près de 20 collections, nos publications visent à nourrir la réflexion de chacun et à accompagner les professionnels dans leur quotidien.



POUR EN SAVOIR PLUS  presses.ehesp.fr