



Pandémie de COVID-19 :
synthèse & perspectives

nextstrain.org

Mircea T. SOFONEA
Faculté des Sciences, Univ. Montpellier,
UMR MIVEGEC (UM, CNRS, IRD)
3 mai 2020

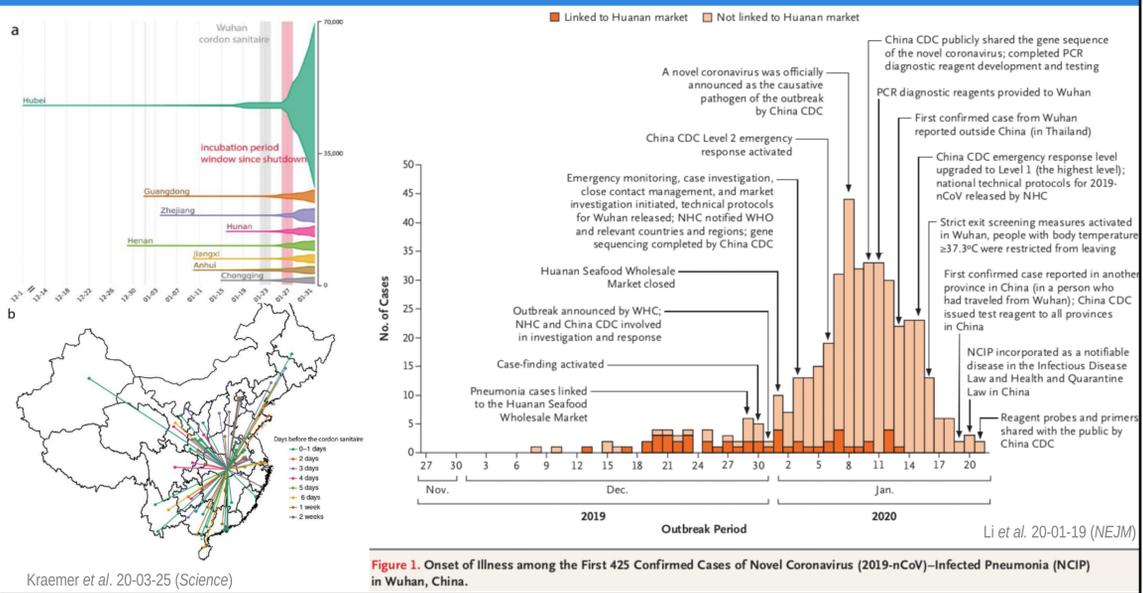


Voici une synthèse et quelques perspectives centrées sur la France au sujet de l'actuelle pandémie de COVID-19, réalisée à partir d'une présentation donnée au conseil de la Faculté des Sciences de l'Université de Montpellier.

Compte tenu de la rapide dynamique épidémiologique et scientifique, plusieurs éléments sont susceptibles d'être révisés ou clarifiés dans les semaines à venir. D'autre part, elle vise un public non spécialiste et ne détaillera pas la méthodologie propre aux différents champs abordés.

La plupart des figures sont empruntées et leur sources indiquées, le crédit revient à leurs auteurs.

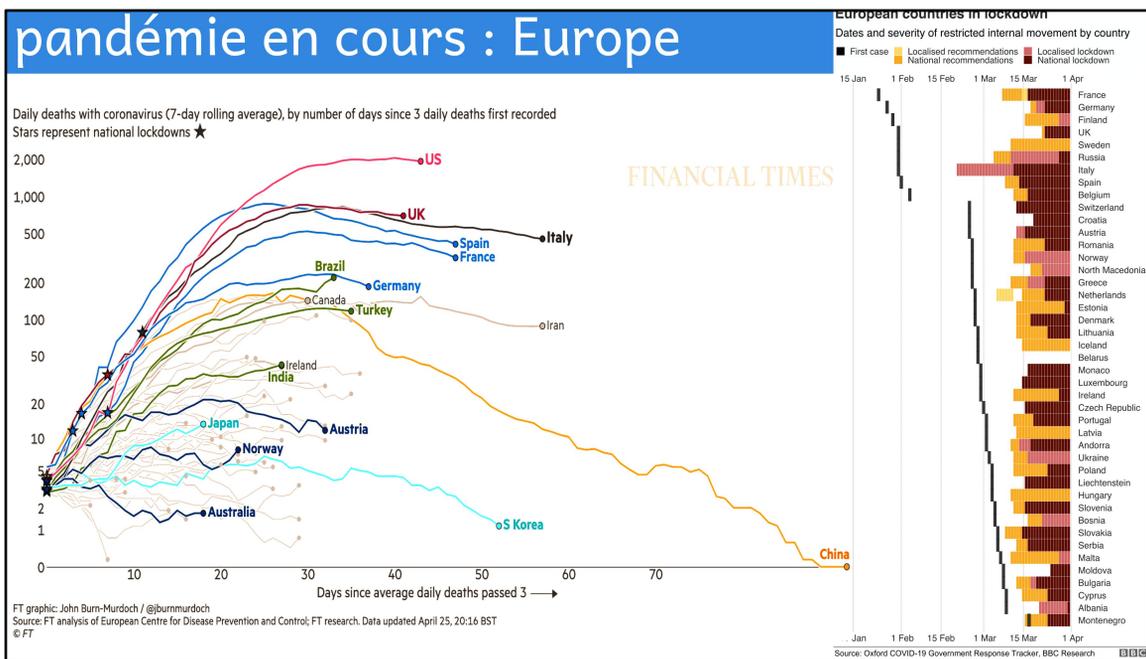
émergence



Le COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire à transmission inter-humaine causée par un coronavirus. Son émergence remonte vraisemblablement à novembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine centrale. En décembre, la survenue de plusieurs cas de pneumonie atypique, dont une majorité seront reliés à un marché de gros de fruits de mer, déclenchent un protocole d'épidémi-surveillance mis en place par les autorités sanitaires en 2003 suite à l'épidémie de SRAS, le syndrome respiratoire aigu sévère, lui-même causé par un coronavirus, baptisé SARS-CoV. Début janvier, le traçage de contact est actif, le marché fermé, le virus séquencé, un test de dépistage mis au point.

Le 22 janvier, Wuhan ainsi que deux autres villes de la région, soit plus de vingt millions d'habitants, est placée en quarantaine, mais des cas étaient déjà rapportés dans d'autres provinces chinoises ainsi qu'à l'étranger, à commencer par la Thaïlande, le Japon et la Corée du Sud. Puis, en l'espace de quelques semaines, le trafic aérien transforma la pneumonie émergente en pandémie.

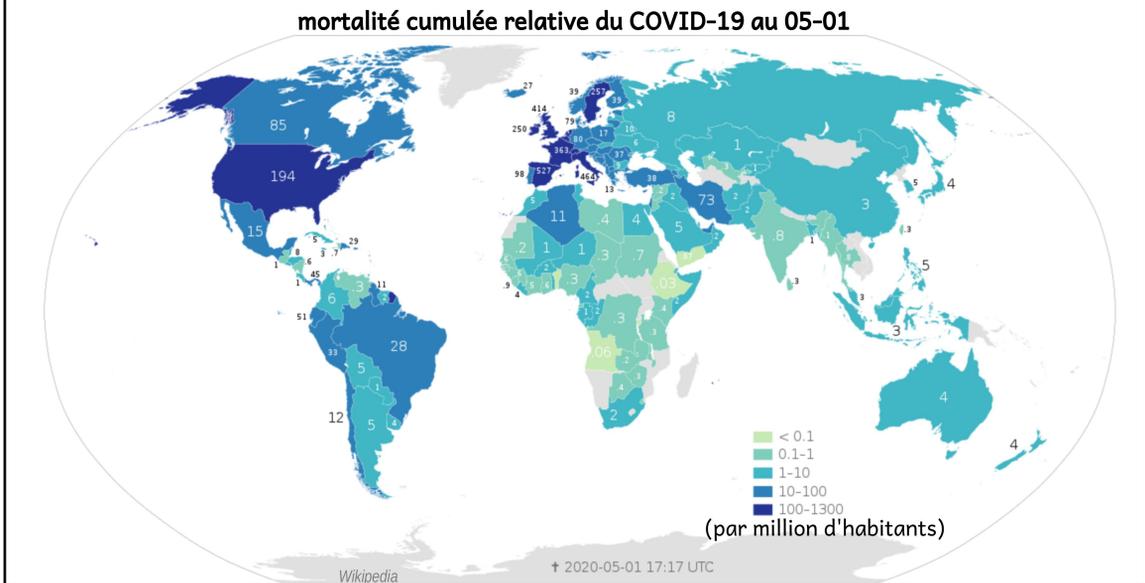
pandémie en cours : Europe



Les premiers cas européens sont détectés dès le 24 janvier, en France, mais les analyses génétiques signalent de multiples introductions dans le pays, sans pour autant savoir combien sont à l'origine de l'actuelle vague épidémique. Sur le graphique de gauche, l'abscisse représente le temps écoulé, relatif à chacun des pays, depuis le jour où la mortalité quotidienne y a dépassé 3 décès. L'ordonnée correspond au nombre de décès quotidiens, en échelle logarithmique : une trajectoire rectiligne signe donc une augmentation exponentielle de la mortalité journalière. On peut ainsi observer que les pays d'Europe de l'Ouest concentrent la mortalité à partir du mois de mars, les obligeant à imposer des restrictions de rassemblement et rapidement des confinements nationaux ; une situation inédite à cette échelle

La précocité de mise en place des mesures d'isolement des cas contacts est un facteur expliquant la différence de bilans.

pandémie en cours : monde

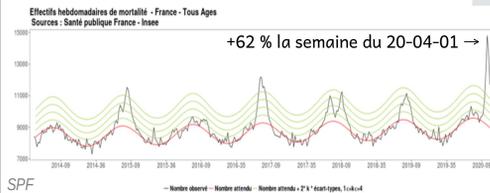


Différence visible sur cette carte de la mortalité cumulée relative au 1er mai, par million d'habitants. Certaines dynamiques font l'objet d'interrogations, comme celle du continent africain, au-delà de la jeunesse de la population et de l'arrivée plus tardive du virus (autour de la mi-mars dans la majorité des pays).

Néanmoins, quel que soit le temps écoulé depuis l'introduction du virus et le bilan actuel, aucun des pays fortement touchés n'envisage un retour à la situation pré-épidémique à court terme et maintiennent leur vigilance quant à un possible rebond, à l'image de l'Allemagne.

comparatif de mortalité

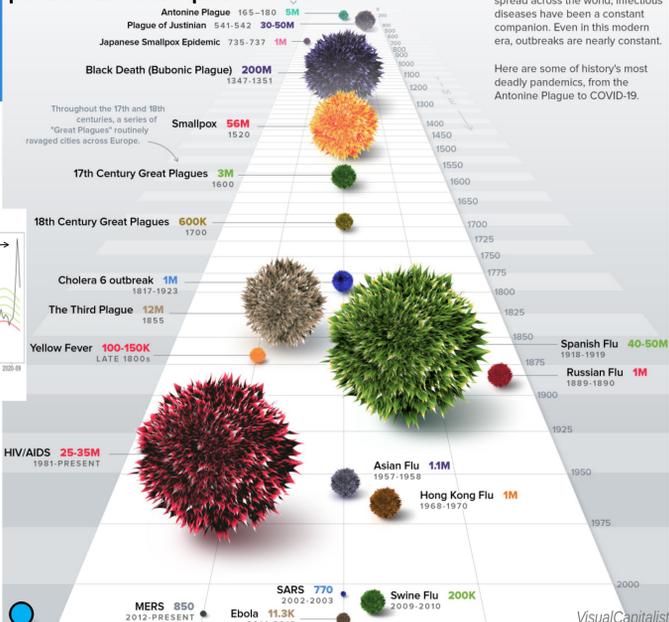
au 3 mai 2020 :
 ~ 245 000 décès (monde)
 ~ 25 000 (France)



mortalité hebdomadaire en France depuis 2013

COVID-19 (20-04)

pandémies historiques

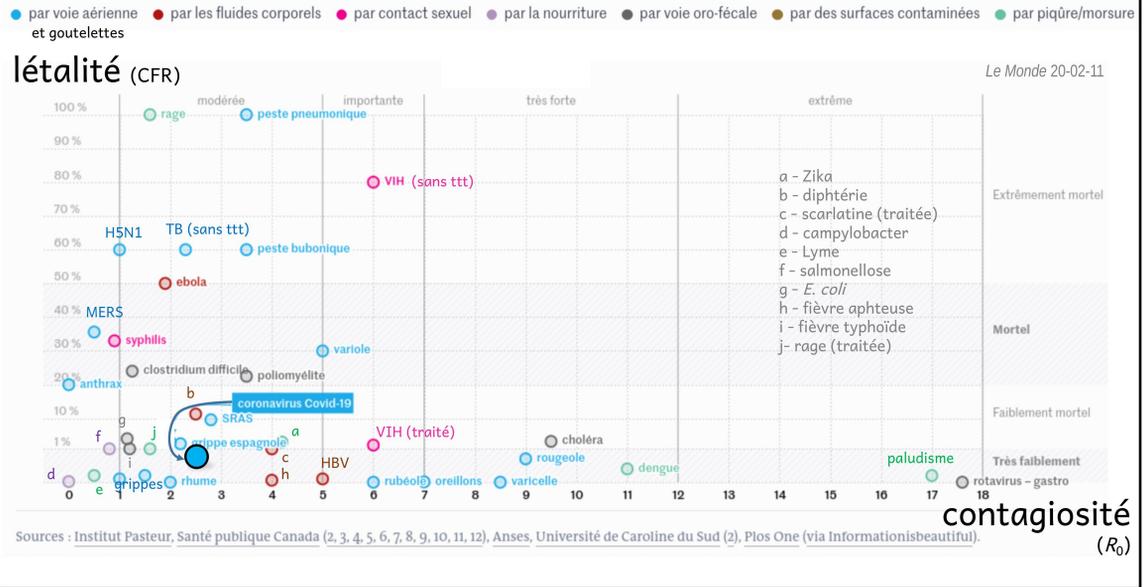


Au 3 mai, le COVID-19 a causé la mort de près de 245 000 personnes dans le monde, dont près de 25 000 en France, majoritairement dans les régions Grand Est et Île de France. Bien que le pays, dénombre 600 000 décès chaque année, le COVID-19 apparaît nettement comme une cause de surmortalité à l'échelle nationale ce mois d'avril, avec un pic d'excès à 62 % sur la semaine 14, plus important que les pics de grippe saisonnières les plus virulentes, comme récemment en 2014-2015 et 2016-2017, lesquelles sont la cause attribuable de 10 à 15 000 décès chaque année en France, et jusqu'à 650 000 dans le monde.

Pour le moment, la mortalité globale du COVID-19 est donc comparable à celle de la grippe pandémique dite porcine de 2009 et bien inférieure à celle de la grippe pandémique dite espagnole de 1918-1919 et ses 50 millions de victimes.

Autre comparaison : le COVID-19 a déjà multiplié par plus de 250 le bilan du SRAS en 2003 et du MERS circulant depuis 2012, dont il est virologiquement proche, mais moins létal. La létalité, c'est-à-dire la probabilité de décès si infecté, n'est donc pas un bon critère à lui seul pour évaluer la gravité d'une maladie infectieuse émergente, d'un point de vue de santé publique.

comparatif de contagiosité & létalité



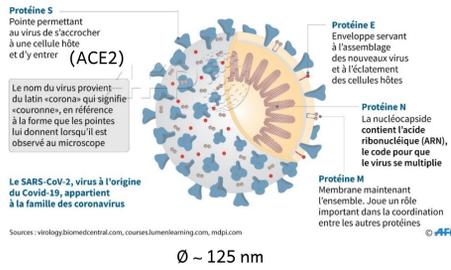
De fait, le COVID-19 n'est en rien exceptionnel, ni du point de vue de sa létalité, estimée entre 0,5 et 1,5%, soit environ une maladie 25 fois plus mortelle que la grippe mais 50 fois moins qu'Ebola, ni du point de vue de sa contagiosité, estimée entre 2 et 4 infectés secondaires par cas, bien inférieure à celle de virus aéroportés comme la rougeole ou la varicelle.

Sur un tel graphique de létalité contre contagiosité, le COVID-19 se trouve donc dans la région a priori la moins inquiétante, au milieu de maladies infectieuses bien connues, que l'on sait pour la plupart traiter.

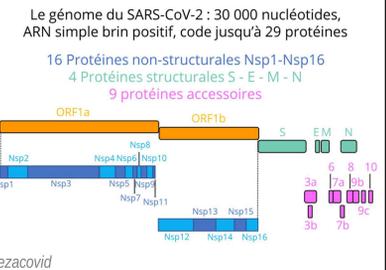
Avec une contagiosité comparable et une létalité dix fois inférieure à celle du SRAS -- dont la pandémie ayant affecté 29 pays en 2003, avait été limitée à environ 8000 cas et 800 décès -- le COVID-19 n'avait, selon cette représentation, pas de quoi déclencher la crise sanitaire mondiale que l'on traverse actuellement. Car la raison de l'intensité de cette pandémie réside en réalité sur un troisième axe, absent de ce graphique : celui de la proportion de transmission à l'état asymptomatique, positivement corrélée à la difficulté d'empêcher la circulation du virus, sur lequel le COVID-19 se distinguerait nettement.

virologie

β-coronavirus SARS-CoV-2, ARN(+) simple brin



- Similarité avec le génome du SARS-CoV-2
- 96% : CoV RaTG13, infectant les chauve-souris
 - 91% : CoV récemment identifié chez les pangolins
 - 80% : SARS-CoV-1, virus humain à l'origine du SRAS (épidémie de 2002-2003)
 - 55% : MERS-CoV, virus causant le MERS, en circulation depuis 2012 au Moyen-Orient
 - 50% : HCoV-229E, virus humain causant un rhume



questions en suspens :

- transmission aérienne ?
- sensibilité différentielle ?
- immunité durable ?

La forte similitude génétique entre l'agent responsable du SRAS et celui du COVID-19 explique le nom de ce dernier : SARS-CoV-2. Les deux sont des bêta-coronavirus, dont le génome est porté par un ARN simple brin à polarité positive, c'est-à-dire pouvant être directement traduit en protéine ; une modalité d'expression génétique tout à fait différente par exemple de celle du VIH, qui nécessite une étape intermédiaire de rétrotranscription en ADN. C'est cet ARN qui est recherché par le test de dépistage dans les sécrétions des muqueuses infectées, par exemple un écouvillonnage nasopharyngé.

Parmi les protéines qu'il code, la protéine spicule S fait l'objet d'une attention particulière car c'est elle qui se lie à la surface de certaines cellules humaines, via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), dont le rôle hypotenseur est impliqué dans la régulation de la pression artérielle. La génomique signe l'émergence du SARS-CoV-2 à partir des chauves-souris rhinolophes, et possiblement via le pangolin. Le virus est essentiellement transmis par les postillons, et pas uniquement en présence de toux et d'éternuement, ce qui justifie une distance minimale d'un mètre, préférentiellement plus, ainsi que le port de masque, aussi bien pour les personnes malades que celles qui ne le sont pas. Le virus persiste aussi sur les surfaces inertes, appelées fomites. L'infectiosité des particules virales a été testée in vitro c'est-à-dire par inoculation sur des cultures de cellules est elle sont retrouvées jusqu'à 3 j sur le plastique, ce qui favorise leur transmission sur les lieux de vie en communauté, comme par exemple en appuyant sur un interrupteur contaminé puis en portant sa main à sa bouche, son nez ou ses yeux, les trois portes d'entrée du virus dans l'organisme. Néanmoins, son enveloppe lipidique le rend sensible aux détergents et à la chaleur (au-delà de 60 °C). Les précautions hygiéniques de base sont donc efficaces pour éliminer le virus des surfaces (désinfectants), des aliments (cuisson), du linge (lavage), et des mains (savon ou solution hydroalcoolique), mais il ne faudra pas compter sur la chaleur estivale pour freiner sa propagation. Si le virus est bien présent dans les aérosols, à savoir les gouttelettes de moins de 5 µm de diamètre, leur contribution à la transmission n'est pas encore établie. Vraisemblablement négligeable à l'extérieur, du fait de la dilution, il est en revanche conseillé d'aérer régulièrement les pièces de vie afin d'éviter la concentration des particules.

Une autre interrogation qui fait l'objet d'actives recherches est portée par la sensibilité différentielle : existent-ils des déterminants environnementaux voire génétiques qui permettraient d'expliquer de façon causale pourquoi le COVID-19 est parfois à l'origine de graves complications alors qu'il est bénin dans l'immense majorité des cas ? Cette question se décline aussi sur le plan de la contagiosité, dont les différences selon l'âge restent discutées. Enfin, des anticorps spécifiques sont bien détectés chez les sujets guéris de cette maladie respiratoire aiguë et à ce jour il n'y a aucun cas rapporté de véritable ré-infection, toutefois, nous ne disposons pour le moment pas du recul nécessaire pour estimer la durée et l'efficacité de cette mémoire immunitaire, ce qui invite à la prudence lorsqu'il s'agit de considérer l'immunité collective sur le long terme. À titre de comparaison, une étude ayant suivi 176 patients atteints du SRAS en 2003 avait montré que les immunoglobulines G déclinaient au bout de deux ans. Mais le raisonnement par analogie a ses limites, comme nous le verrons

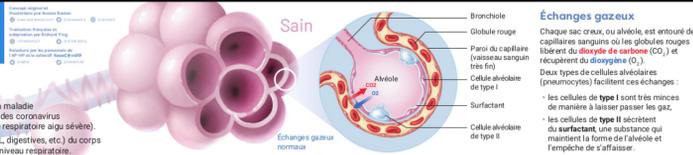
physiopathologie

QUELS SONT SES EFFETS ?

Le **COVID-19** (Coronavirus Disease 2019 en anglais) est la maladie infectieuse émergente causée par un virus de la famille des coronavirus dénommé **SARS-CoV-2** (pour coronavirus 2, du syndrome respiratoire aigu sévère). Le virus attaque les cellules de plusieurs muqueuses (ORL, digestives, etc.) du corps humain, mais ses effets se ressentent principalement au niveau respiratoire.



Le SARS-CoV-2 entre dans l'organisme par le nez, la bouche ou les yeux, pour voyager à travers les voies respiratoires = "hautes puis basses" vers les poumons jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les alvéoles sont les minuscules sacs creux où ont lieu les échanges gazeux avec le sang.



Structure du SARS-CoV-2
 - Enveloppe virale
 - Nucléocapside (entourant l'ARN)
 - Membrane lipidique
 - Protéine d'enveloppe
 - Protéine S « spike »



Forme modérée
 - Vasodilatation (traverse de la paroi facilitée)
 - Fuite de plasma vers l'alvéole
 - Macrophage
 - Cytokines
 - Signaux inflammatoires
 - Quantité diminuée de surfactant
 - Cellule de type II infectée



Forme grave
 - Perturbation des échanges gazeux
 - Interstice rempli de liquide
 - Disparition du surfactant
 - Neutrophile
 - Protéines et débris cellulaires
 - Formation de tissu cicatriciel

Réduction des échanges gazeux
 Quand les cellules immunitaires agissent au niveau de la zone infectée, elles endommagent aussi des cellules alvéolaires saines. Les échanges gazeux sont altérés par :

- 1) Affaissement de l'alvéole par réduction de la production de surfactant des cellules de type II.
- 2) Perméabilité amoindrie de la paroi alvéolaire en raison de la disparition des cellules de type II. L'œdème diffuse moins bien vers les globules rouges du sang.
- 3) Infiltration de liquide dans l'interstice séparant le capillaire de l'alvéole et inondation de cette dernière.

Echanges gazeux
 Chaque sac creux ou alvéole, est entouré de capillaires sanguins où les globules rouges libèrent du dioxyde de carbone (CO₂) et récupèrent du dioxygène (O₂).
 Deux types de cellules alvéolaires (pneumocytes) facilitent ces échanges :
 - Les cellules de type I sont très minces de manière à laisser passer les gaz.
 - Les cellules de type II sécrètent du surfactant, une substance qui maintient la forme de l'alvéole et l'empêche de s'affaisser.

Infection virale
 Les protéines spiculées recouvrant le coronavirus se lient aux récepteurs ACE2 (présents principalement sur les cellules alvéolaires de type II), ce qui permet au virus d'injecter son ARN.
 L'ARN « pirate » la cellule-hôte, lui donnant pour consigne d'assembler de nombreux exemplaires du virus.
 La cellule-hôte est détruite quand ils sont relâchés dans l'alvéole.
 Les nouvelles copies du coronavirus infectent les cellules voisines.

Réponse immunitaire

1. Après infection, les cellules de type II produisent des signaux d'inflammation recrutent des macrophages (cellules immunitaires pouvant ingérer et détruire des particules, telles que microbes, débris cellulaires, etc.)
2. Les macrophages produisent des substances appelées cytokines. De fonctions variées, elles appellent plus de cellules immunitaires (globules blancs) vers le site de l'infection et déclenchent une vasodilatation pour les aider à traverser la paroi du capillaire.
3. Un œdème se forme dans les alvéoles par accumulation de liquide en provenance du sang.
4. De liquide dilue le surfactant, ce qui amoindrit l'effacement des membranes réduisant ainsi les échanges gazeux et augmentant l'effort respiratoire.
5. Des neutrophiles (type de globule blanc) peuvent être recrutés sur le site de l'infection. Ils produisent des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO/ROS) qui détruisent les cellules infectées, mais aussi leurs voisines.
6. Les cellules de types I et II sont détruites, causant l'affaissement de nombreuses alvéoles et provoquant une détérioration des poumons appelée SDRA/ARDS (syndrome de détresse respiratoire aiguë).
7. L'inflammation peut devenir incontrôlable et s'étendre à tout l'organisme, provoquant une réponse inflammatoire globale appelée SIRS/SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique).
8. Un SIRS non maîtrisé peut provoquer une défaillance d'autres organes (notamment cœur, reins ou foie), avec des conséquences qui peuvent être fatales.

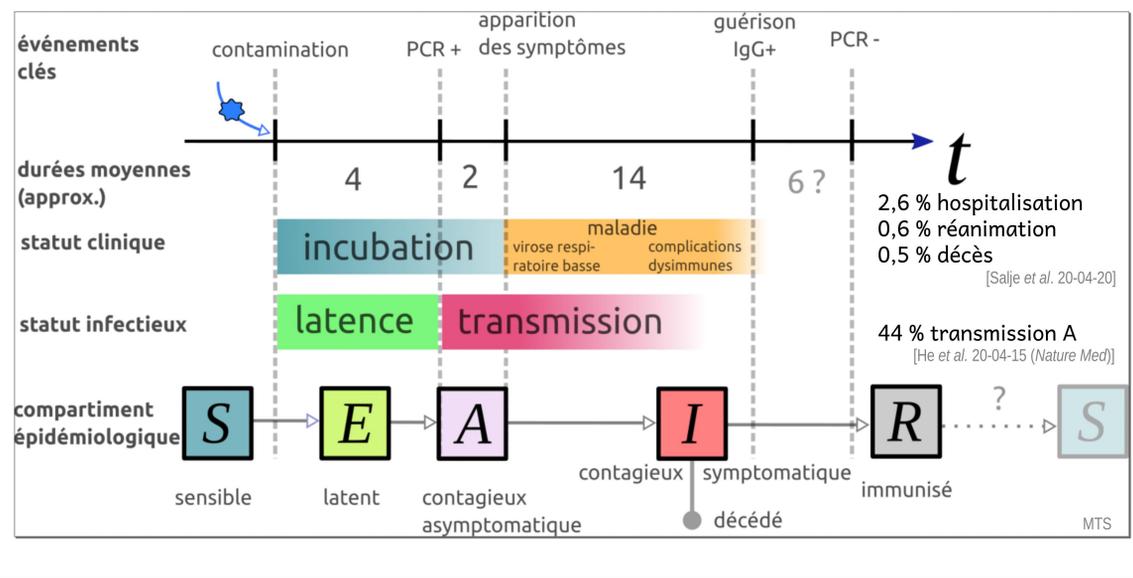
Avant de poursuivre sur l'épidémiologie, abordons brièvement l'origine des complications respiratoires du COVID-19. Initiée dans les voies aériennes supérieures, où elle peut abolir potentiellement la perception des odeurs (anosmie) et du goût (agueusie), l'infection par le SARS-CoV-2 peut se poursuivre dans l'appareil digestif, manifestée par des diarrhées et la présence d'ARN viral dans les selles, sans que la transmission par cette voie soit établie. Le virus ne se reproduit pas dans le sang. C'est essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaires que l'infection s'établit. Il s'agit du siège des échanges gazeux : les globules rouges circulant dans les capillaires sanguins y relarguent le dioxyde de carbone et chargent leur hémoglobine en dioxygène. Le virus y infecte les cellules qui assurent l'intégrité et le bon fonctionnement de cette surface d'échange, les pneumocytes.

Le virus détourne le métabolisme de ces cellules pour s'y reproduire activement, infectant progressivement tout l'épithélium. En réaction, ces cellules sécrètent des signaux pro-inflammatoires qui favorisent le recrutement de macrophages qui eux-mêmes amplifient l'inflammation par la production de cytokines, à l'origine de symptômes légers comme la toux ou la fièvre. Dans les formes graves du COVID, pour une raison encore inconnue, cette production s'emballe brutalement et devient disproportionnée, on parle d'orage cytokinique. Conjointement, l'infection des pneumocytes, la vasodilatation et le recrutement des leucocytes neutrophiles, sont à l'origine de la dégradation des alvéoles pulmonaires et leur remplissage depuis le compartiment sanguin (œdème). Les échanges gazeux sont alors plus ou moins altérés, de l'essoufflement au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dans lequel le sang n'est plus suffisamment oxygéné, ce qui nécessite une hospitalisation en service de réanimation.

Dans ces cas, la prise en charge repose essentiellement sur le rétablissement de l'oxygénation en optimisant les rapports ventilation/perfusion de façon invasive, qui appelle souvent une rééducation en sortie de réanimation. Le risque thrombo-embolique, élevé chez ces patients, est prévenu au moyen d'anti-coagulants et la surinfection bactérienne par des antibiotiques. Plusieurs pistes thérapeutiques prometteuses sont actuellement à l'étude, ciblant soit la réplication virale, soit la réponse immunitaire, sans qu'aucune ne fasse à ce jour l'objet d'un consensus international...

Bien que quelques cas aient été récemment rapportés d'inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins chez les enfants, sous un tableau proche de celui de la maladie dite de Kawasaki, leur nombre est trop faible pour remettre en cause le constat partagé par tous les pays, que les complications sont rarissimes chez les enfants, avec une létalité inférieure à un cas pour dix mille. Enfin, des séquelles, en particulier pulmonaires, sont remarquées chez des patients guéris.

histoire naturelle de la maladie



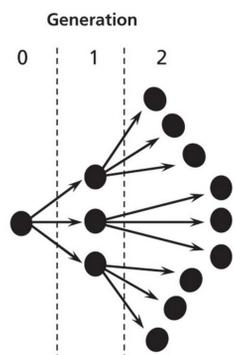
Les histoires cliniques du COVID-19 et de son prédécesseur, le SRAS, sont comparables, avec des symptômes apparaissant en moyenne cinq jours après la contamination, évoluant ensuite comme une infection virale des voies respiratoires basses avant de se compliquer brutalement après une semaine, pour les cas sévères, d'une détresse respiratoire d'origine dysimmune. Face à un nouvel agent pathogène, il est naturel de raisonner par analogie et de combler les incertitudes avec les connaissances acquises sur la maladie connue la plus proche génétiquement, d'autant plus si elles manifestent déjà des points communs. Malheureusement, derrière cette similarité clinique se cache une temporalité infectieuse complètement différente.

Dans le cas du SRAS, l'apparition des symptômes, souvent graves, précédait largement la contagiosité, si bien que l'identification des cas jusqu'à cinq jours après le début des symptômes demeurait suffisante pour enrayer les chaînes de transmission. Cette caractéristique fondamentale explique d'une part pourquoi les mises en quarantaine ont permis d'endiguer simplement et efficacement le SRAS en 2003 mais aussi, d'autre part, pourquoi le risque représenté par le coronavirus émergent, génétiquement proche et moins léthal a pu, initialement, être sous-estimé. Car les personnes infectées par le COVID sont rapidement et fortement contagieuses deux jours avant l'apparition des symptômes, souvent mineurs. Avec près de la moitié des transmissions réalisées à l'état pré- ou asymptomatique d'après une étude parue le 15 avril dans Nature Medicine, l'effort nécessaire pour endiguer la propagation du COVID est donc sans commune mesure avec celui déployé pour le SRAS, et ce malgré une mesure de contagiosité équivalente. Dans le COVID l'histoire clinique est en retard sur l'histoire infectieuse, or c'est cette dernière qui gouverne la dynamique épidémiologique.

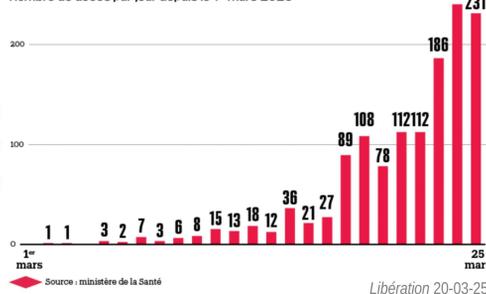
épidémiologie initiale

nombre de reproduction de base

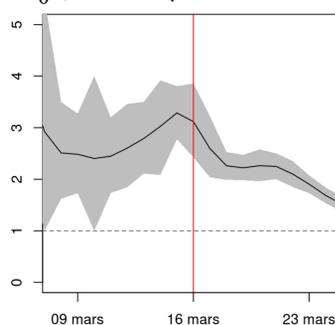
$$R_0 = \{\text{durée de la contagiosité (en jours)}\} \times \{\text{nombre de contacts par jour}\} \times \{\text{probabilité de transmission par contact}\}$$



Decès liés au Covid-19 en France
Nombre de décès par jour depuis le 1^{er} mars 2020



R_0 (estimé d'après la mortalité)



Initial phase of epidemic ($R_0 = 3$)

Pan-InfORM 2009 (CMAJ)

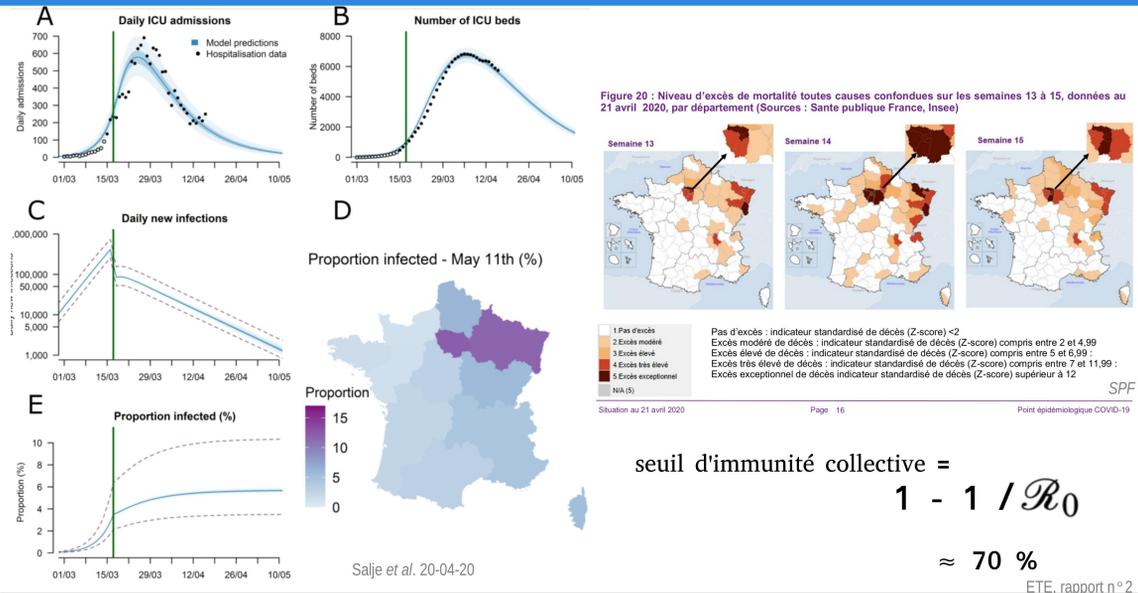
ETE, Rapport n°5

Dynamique, dont le descripteur principal se nomme le nombre de reproduction de base et se note R_0 . Il s'interprète comme le nombre moyen d'infectés secondaires par cas au début de l'épidémie et quantifie son potentiel de propagation : si le R_0 est inférieur à 1, le virus a peu d'occasions de se propager, car de nombreux malades n'infectent personne d'autre. S'il est supérieur à 1, le nombre de cas peut croître de façon exponentielle, c'est l'épidémie. Comme ici : avec un R_0 égale à 3, le premier cas (dit index) infecte 3 personnes, lesquelles en infecteront 3 autres soit 9 à la deuxième génération d'infectés, 27 à la troisième et ainsi de suite.

Pour une maladie respiratoire aiguë à transmission inter-humaine comme le COVID, le R_0 peut intuitivement se décomposer en un produit de trois facteurs : la durée de contagiosité (en jours), le nombre de contacts par jour et la probabilité de transmettre le virus lors d'un contact. Le produit des deux premiers représente le nombre moyen de contacts qu'a une personne infectée pendant toute la durée de sa contagiosité, et le dernier facteur donne la fraction de ces contacts qui seront effectivement contaminants. Au bout du compte, il s'agit bien d'un nombre d'infectés secondaires. Malheureusement, cette expression est en pratique inutilisable puisque non seulement il est très difficile d'estimer avec précision chacun de ces facteurs isolément, mais la probabilité de transmettre le virus n'est pas homogène au cours de la période contagieuse. La méthode la plus utilisée pour contourner ce problème est d'estimer R_0 d'un point de vue non pas individuel mais populationnel, connaissant deux données : l'intervalle entre deux contaminations, déterminé par des enquêtes de terrain en Chine, et une série temporelle qui reflète la transmission virale jour après jour. Le nombre de décès quotidiens peut être utilisé à ce titre, même s'il ne reflète qu'une infime proportion des individus infectés, avec près d'un mois de retard.

Au début de l'épidémie, et avant la mise en place du confinement, la mortalité suivait un patron exponentiel qui a permis d'estimer le R_0 du COVID-19 aux alentours de 3 en France ; une estimation supérieure aux chiffres asiatiques, autour de 2, rappelant au passage que le R_0 n'est pas une propriété intrinsèque de l'agent pathogène mais dépend aussi de la population dans laquelle il est introduit.

épidémiologie du confinement



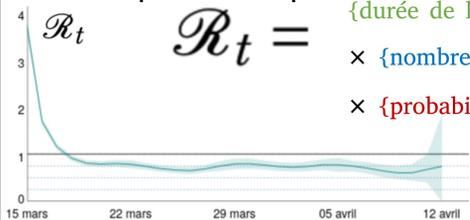
La mise en place du confinement en France le 17 mars a instantanément freiné la transmission, en divisant le taux de contacts par plus de 4, et atteint son objectif qui était d'éviter la saturation des services hospitaliers de réanimation et soins intensifs, dont la capacité nationale était initialement de 5 000 lits, doublée depuis ; saturation qui aurait pu engendrer une surmortalité par défaut de prise en charge. La mobilisation remarquable du personnel soignant a permis la gestion du pic traduit par plus de 7 000 patients atteints du COVID simultanément hospitalisés en réanimation sur le territoire la semaine du 6 avril, trois semaines après le début du confinement, ce qui correspond à l'intervalle entre la contamination, dont la probabilité était élevée avant le confinement, et la survenue des complications respiratoires nécessitant une admission en réanimation.

En divisant le taux de contacts par un nombre supérieur au R_0 , le confinement a ainsi empêché la propagation du virus sur le territoire avec deux conséquences majeures : la circonscription de l'excès de mortalité au quart nord-est de l'Hexagone, là où il circulait déjà fortement début mars, et une faible immunisation de la population, estimée à moins de 6 % au niveau national d'après une étude de l'Institut Pasteur.

Même dans les régions les plus touchées, cette immunisation est très loin d'atteindre le seuil d'immunité collective, définie comme la proportion de la population immunologiquement protégée par la maladie nécessaire pour prévenir un rebond épidémique (par manque d'individus pour entretenir l'épidémie). Ce seuil se calcule simplement à partir du R_0 , c'est en partie sur cette formule que reposent les objectifs de couverture vaccinale, et vaut près de 70 % pour le COVID-19.

épidémiologie d'évaluation

nombre de reproduction temporel



$$R_t =$$

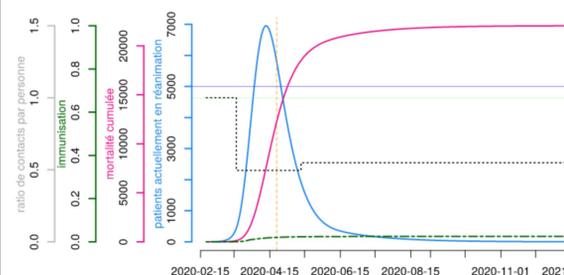
{durée de la contagiosité (en jours)}

× {nombre de contacts par jour} t → effets des mesures de santé publique

× {probabilité de transmission par contact} t → effets des mesures de santé publique

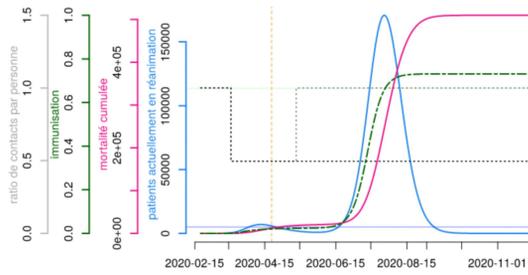
(+ réduction si immunisation)

ETE, logiciel Rt 20-04-17



épidémie sous contrôle

ETE, rapport résumé 20-04-22



épidémie hors de contrôle

S'il ne faut pas compter sur l'immunité collective pour contrôler l'épidémie après le 11 mai, et en absence de toute solution thérapeutique, préventive ou curative, efficace à grande échelle, le déconfinement ne peut être synonyme de retour aux habitudes pré-épidémiques. Les leviers de contrôle restent donc la réduction du nombre de contacts quotidiens et la prévention de la transmission.

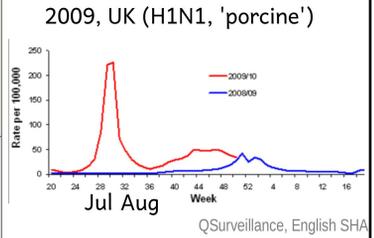
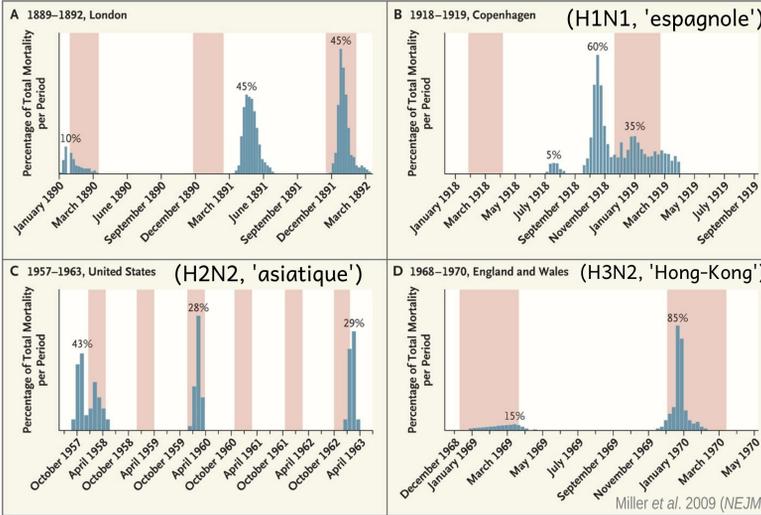
Pour quantifier l'effet des mesures appliquées à partir du 11 mai, le R_0 ne sera plus d'aucune utilité, puisqu'il mesurait le potentiel de contagiosité au début de l'épidémie, en absence de politique sanitaire. L'indicateur à suivre avec grande attention est son équivalent actualisé, le nombre de reproduction temporel, noté R_t , qui capture les éventuelles diminutions du taux de contact (par exemple en incitant la poursuite du télétravail) et de probabilité de transmission (en généralisant le port du masque). Calculé à partir des données communiquées par Santé Publique France, R_t est actuellement inférieur à 1 pendant le confinement, et l'objectif est de le maintenir ainsi après le 11 mai, sans quoi l'épidémie pourrait redémarrer. L'estimation de R_t à partir d'événements survenus après la contamination (comme l'hospitalisation, l'admission en réanimation ou le décès) décale de plusieurs semaines son reflet de la dynamique épidémique. Ainsi, il ne sera possible d'estimer l'efficacité des mesures post-confinement à partir du signal contenu dans ces données qu'à partir de fin mai, début juin.

Les modèles que nous développons dans l'équipe permettent d'explorer qualitativement différents scénarios, mais ne se veulent pas être des prédictions statistiques. Ces deux graphiques illustrent ce que serait une épidémie contrôlée, à gauche, dans laquelle les nouvelles mesures auraient un effet de division par 3 des contacts infectieux par rapport à la situation pré-épidémique. À droite, on montre que maintenir le confinement pour 40 % de la population mais renoncer à toute restriction pour une majorité, expose malgré tout à un pic massif, en plein été ou à l'automne.

saisonnalité, deuxième vague ?

chroniques de cinq grippes pandémiques

grippe saisonnière (H1N1, H3N2, B...)



L'interrogation sur la possibilité d'une deuxième vague et d'un éventuel effet saisonnier est légitime dans le cas des maladies respiratoires. Plutôt qu'une sensibilité à la température, la raison des pics hivernaux de grippe saisonnière est plutôt à rechercher du côté de la promiscuité des individus par temps froid, dans des environnements clos dans lesquels le virus se dilue beaucoup moins qu'à l'air libre, et la fragilité des muqueuses après exposition à un air froid et sec. Mais encore une fois il convient d'être prudent avec le raisonnement par analogie : la grippe pandémique dite 'porcine' s'était par exemple fortement propagé pendant l'été 2009 comme ici au Royaume-Uni.

Par ailleurs, les quatre autres gripes pandémiques documentées montrent qu'une propagation en plusieurs vagues est tout à fait possible, et, dans ce cas, il est préférable de prévenir la crise que d'avoir à la gérer.

endiguement

mesures de contrôle

1) minimisation des contacts

limitation des déplacements
incitation au télétravail
restrictions de rassemblement
fermeture des restaurants, cafés...

2) prévention de la transmission

gestes barrières
distanciation sociale
port généralisé du masque

3) extinction des chaînes de transmission

dépistage massif
traçage, isolement des cas et des contacts



points de vigilance

reprise scolaire
congés & loisirs
conditions de
réouverture

relâchement post-
confinement

adhésion de la
population
réactivité des 'brigades'

à partir de fin mai :

- si $R_t < 1$, épidémie sous contrôle, mesures relâchées au cas par cas (e.g. lycées) avec ré-évaluations périodiques
- si $R_t > 1$, durcissement des mesures dans un premier temps,
 - ➔ si échec d'abaissement du R_t , choix politique entre :

atténuation
ou
suppression

MTS

Après le 11 mai, la France suivra la stratégie de l'endiguement, pratiquée initialement par la Corée du Sud, c'est-à-dire un ensemble de mesures de contrôle sanitaire, ayant pour objectif de prévenir le rebond épidémique tout en permettant une reprise partielle de l'activité économique et sociale du pays. Elle s'articule selon trois modalités non-pharmaceutiques obstacles à la circulation du virus : la minimisation des contacts, la prévention de la transmission lors des contacts inévitables et la rupture précoce des chaînes de transmission malgré tout initiées.

La stratégie annoncée comporte aussi des fragilités auxquelles il faudra apporter une attention particulière. Au-delà de la reprise scolaire, d'autres activités pourront participer à la circulation du virus si la prévention de la transmission n'est pas scrupuleusement observée, comme les congés estivaux qui risquent d'homogénéiser la circulation virale sur le territoire alors que certains départements ont été jusqu'ici épargnés.

Aucune étude à ce jour ne permet d'estimer de façon satisfaisante l'effet en population générale de chacune de ces mesures sur la circulation virale et, compte tenu des délais entre la contamination et la détection des cas, une première évaluation de l'effet combiné de ces mesures ne pourra être réalisée avant la fin mai. Si l'estimation du nombre de reproduction temporel est inférieure à 1, et sous conditions de capacités hospitalières et de dépistage, la situation pourrait ainsi perdurer voire être localement relâchée au cas par cas, par exemple avec la réouverture des lycées. Au niveau local comme national, la situation devra faire l'objet de ré-évaluations périodiques. En revanche, si R_t est estimé supérieur à 1 plusieurs jours de suite, et qu'il ne baisse pas malgré le durcissement de certaines mesures, l'endiguement devra céder la place à l'atténuation ou la suppression.

atténuation

objectif : progression lente de l'épidémie, éventuellement jusqu'au seuil d'immunité collective (70 %)

pari : mémoire immunitaire efficace et durable

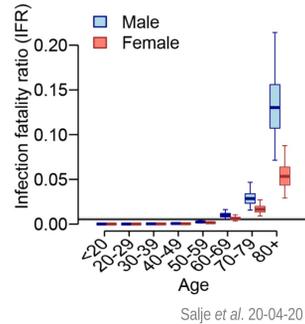
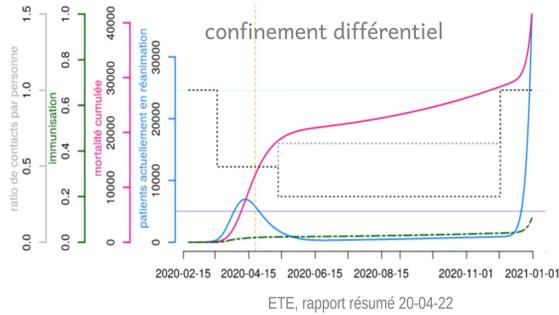
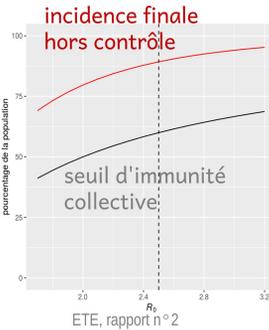
avantage : relâchement partiel pour une majorité

difficulté : protection drastique de la population à risque

coût : essentiellement social, payé par une minorité

33%	aucune comorbidité
28.7%	cardiopathie
13.2%	hypertension
13.2%	diabète
8%	pneumo.
7.4%	néphro.
6.7%	neuro.
4.7%	obésité
1.4%	immunodéficience

SPF



Salje et al. 20-04-20

L'atténuation vise l'objectif périlleux de laisser se propager lentement l'épidémie, à défaut de pouvoir l'arrêter, tout en minimisant le nombre de victimes et évitant la saturation hospitalière, ce qui implique de réduire très fortement les contacts potentiellement infectieux des personnes à risque de complications, à savoir les personnes âgées et celles présentant des comorbidités : une cardiopathie, de l'hypertension ou un diabète par exemple.

Compte tenu de la moindre létalité du COVID avant 60 ans, une solution consisterait à relâcher partiellement les restrictions sur la population plus jeune et ne présentant pas de pathologie parmi celles fréquemment observées dans les cas sévères, tout en les renforçant fortement sur la population plus à risque afin d'éviter des dizaines de milliers de nouveaux décès. Une progression lente vers une immunité collective serait ainsi possible mais elle repose sur l'hypothèse que la mémoire immunitaire est efficace et durable, ce qui reste à confirmer.

suppression

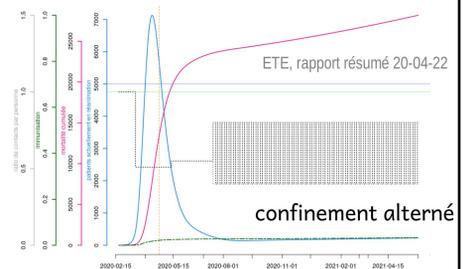
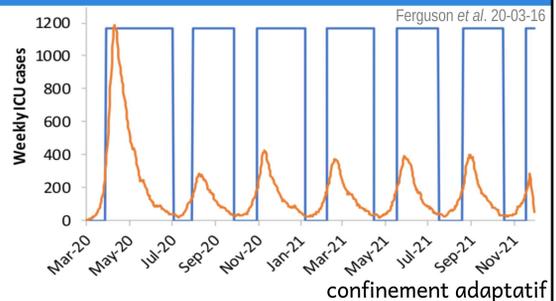
objectif : éteindre les flambées épidémiques et éviter la saturation hospitalière

pari : mise au point et déploiement rapides d'une solution pharmaceutique (préventive ou curative)

avantage : contrôle adaptatif de la circulation virale

difficulté : complaisance de la population

coût : socio-économique important, payé par l'ensemble de la population, l'État et les entreprises



La suppression quant à elle regroupe toutes les modalités de confinement, dont on connaît maintenant l'efficacité et dont le but est là encore d'empêcher la croissance exponentielle du nombre de cas, qui conduirait à la saturation des services de réanimation. Nous en présentons ici deux modalités.

La première est le confinement adaptatif, parfois appelé stop-and-go, déclenché dès lors que la dynamique épidémique évaluée sur le terrain repart à la hausse, en fixant un seuil par exemple à vingt admissions quotidiennes en service de réanimation sur l'ensemble du territoire, mais des versions locales pourraient aussi être envisagées. Le pic arrive en deux à trois semaines, et la tension retombe encore trois semaines après. Quand le flux d'admissions repasse sous la barre fixée, le confinement peut être levé pour quelques temps. Selon les modèles, il serait ainsi possible de passer 1/4 à 1/3 du temps hors confinement tout en empêchant la flambée épidémique. Au lieu de confiner toute la population la majorité du temps, une autre approche consisterait à confiner alternativement différents groupes, une semaine sur l'autre. Dans ce cas, le temps individuel passé hors confinement monterait à 50 %.

Contrairement à la stratégie d'atténuation, la suppression fait peser le poids de la mesure sur l'ensemble de la population, mais aussi sur l'État et l'activité économique, qui ne peut repartir que de façon limitée.

enjeux		sanitaires	politiques, collectifs (généraux)	scientifiques & para-scientifiques
terme	semaines	<ul style="list-style-type: none"> retour à l'activité ordinaire des centres hospitaliers mise en place des moyens de l'endiguement 	<ul style="list-style-type: none"> adhésion massive aux nouvelles mesures capitaliser sur l'hétérogénéité spatiale 	<ul style="list-style-type: none"> évaluation des mesures d'endiguement diffusion bibliographie
	mois	<ul style="list-style-type: none"> maintien impératif de $R_t < 1$ (la grande majorité du temps) 	<ul style="list-style-type: none"> prévenir le doublement des contacts infectieux post-confinement accomoder la vie du pays à la circulation virale 	<ul style="list-style-type: none"> modèles spatio-temporels en temps réel pour l'épidémiosurveillance solution pharmaceutique
	années	<ul style="list-style-type: none"> investissement dans l'hôpital public densification de l'épidémiosurveillance 	<ul style="list-style-type: none"> protocole & logistique de crise culture des maladies transmissibles (prévention non-pharmaceutique et vaccinale) 	<ul style="list-style-type: none"> multi- et trans-disciplinarisation de la formation en santé publique perméabilisation de l'interface autorités sanitaires - recherche fondamentale augmentation du budget de l'ESR

Avant de conclure, je me permets d'évoquer ici quelques enjeux à venir d'un point de vue sanitaire, collectif et scientifique. Ce tableau n'engage que moi et ne prétend être le reflet d'opinion dans les milieux concernés.

La priorité des prochaines semaines concerne donc le succès de la transition du confinement à l'endiguement et l'évaluation de ces mesures afin de rectifier le tir si besoin. L'horizon des futurs mois sera celui du plafond de la valeur 1 en-dessous duquel le nombre de reproduction devra impérativement se maintenir, le temps de mettre au point et déployer une solution pharmaceutique. Enfin, l'acquisition sur le long terme d'une culture collective des maladies transmissibles sera évidemment souhaitable pour améliorer notre réactivité face au risque épidémique dont la crise actuelle nous rappelle la permanence.

liens utiles

rapports, travaux et logiciels de l'équipe : covid-ete.ouvaton.org

Officiels

gouvernement.fr/info-coronavirus
santepubliquefrance.fr
who.int
cdc.gov

Données

data.gouv.fr
ourworldindata.org
midasnetwork.us
nextstrain.org/ncov

Équipes de modélisation

imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis
cmmid.github.io
epicx-lab.com
ehesp.fr
pasteur.fr

Médical

srlf.org
infectiologie.com

Diffusion scientifique

twitter.com/Kezacovid

Bibliographie compilée

rega.kuleuven.be/if/corona_covid-19

remerciements à l'ensemble du groupe de modélisation ETE :

Samuel Alizon, Thomas Bénéteau, Marc Choisy, Gonché Danesh,
Ramsès Djidjou-Demasse, Baptiste Elie, Yannis Michalakis, Bastien Reyné,
Quentin Richard, Christian Selinger.



Je finis sur cette liste non exhaustive de liens utiles et en profite pour remercier l'ensemble des membres du groupe de modélisation ETE du laboratoire MIVEGEC, dont la production relative à cette pandémie et régulièrement mise à jour est disponible à l'adresse suivante (covid-ete.ouvaton.org), en particulier le détail de plusieurs notions ici évoquées.