

SYNTHESE de la littérature scientifique sur le SRAS-CoV-2

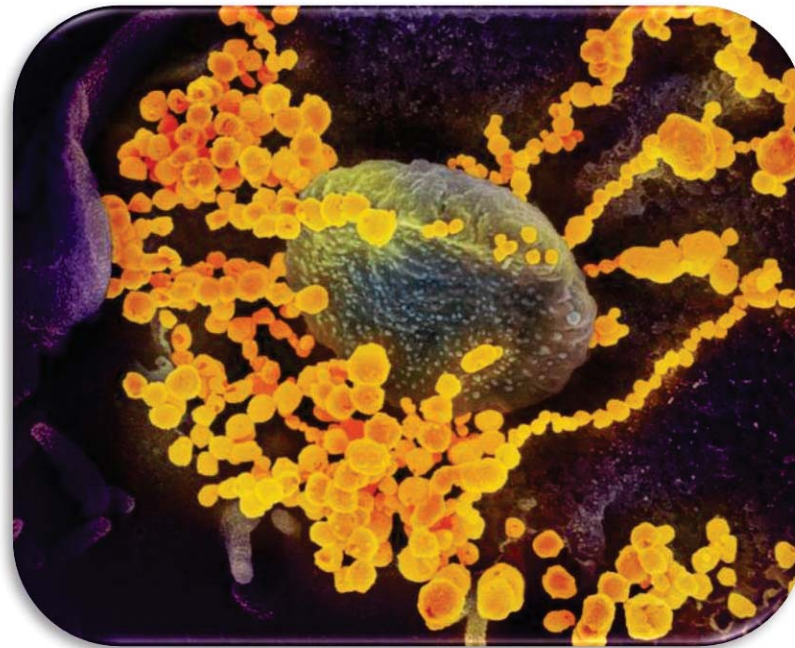
Thibault FIOLET

Maître de conférences AgroParisTech, Doctorant
Université Paris-Saclay en Santé
Publique

Site : [www.Quoidansmonassiette.fr](http://www.quoidansmonassiette.fr)



24/03/2020



Image, obtenue au microscope électronique, montre le virus Sars-CoV-2 à la surface d'une cellule cultivée en laboratoire. | NIAID-RML NIAID's Rocky Mountain Laboratories
<https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images>


Thibault FIOLET - [Quoidansmonassiette.fr](http://www.Quoidansmonassiette.fr)

QUOI DANS MON ASSIETTE?



 Suivre @T_Fiolet

Thibault Fiolet

 YouTube

tip !
tipell

[Page Facebook](#)

[Page Tipeee](#)

SRAS-CoV-2

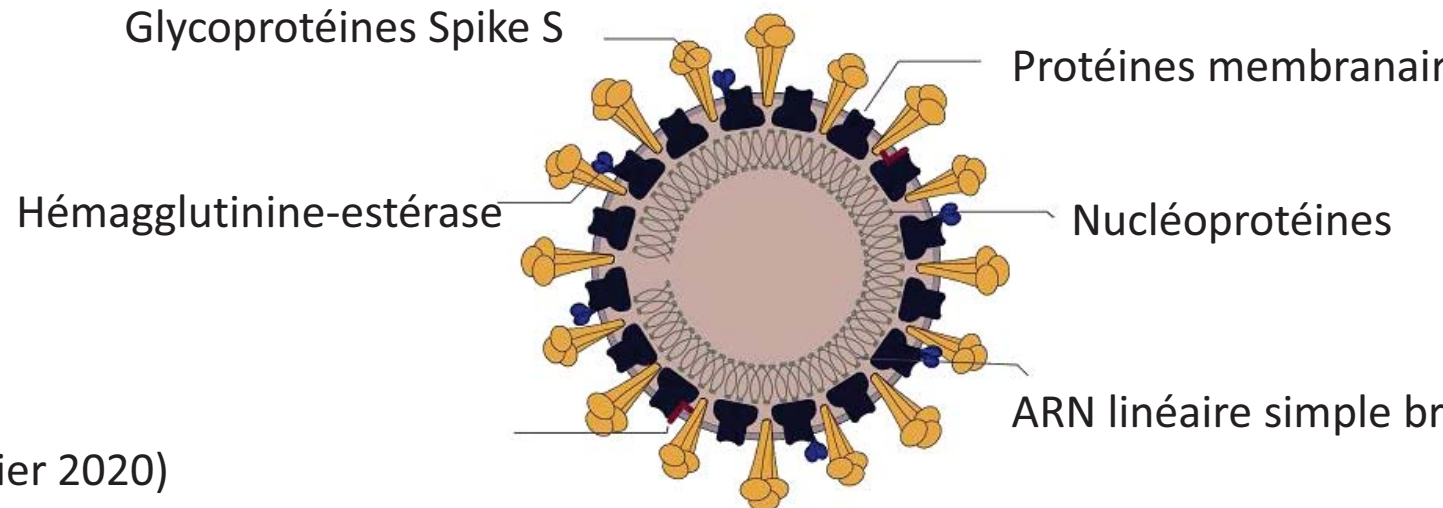


Famille : coronavirus

Virus sphériques enveloppés de 60 à 220 nm de diamètre

Symptômes respiratoires (de la toux, au rhume à la pneumonie ou détresse respiratoires) ou gastro-intestinaux

Entrée par le récepteur ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*)



copie électronique (Zhu, et al. NEJM, janvier 2020)

BREF HISTORIQUE

31 décembre 2019 : Découverte d'une pneumonie inconnue

4 janvier 2020 : Premier Cluster à Hubei

12 Janvier : Séquençage du génome

13 Janvier : 1^{er} cas importé en Thaïlande

23 Janvier : Cas importé en Corée du Sud, Japon, Thaïlande et Singapour

28 Janvier: Début de la mission conjointe OMS-Chine

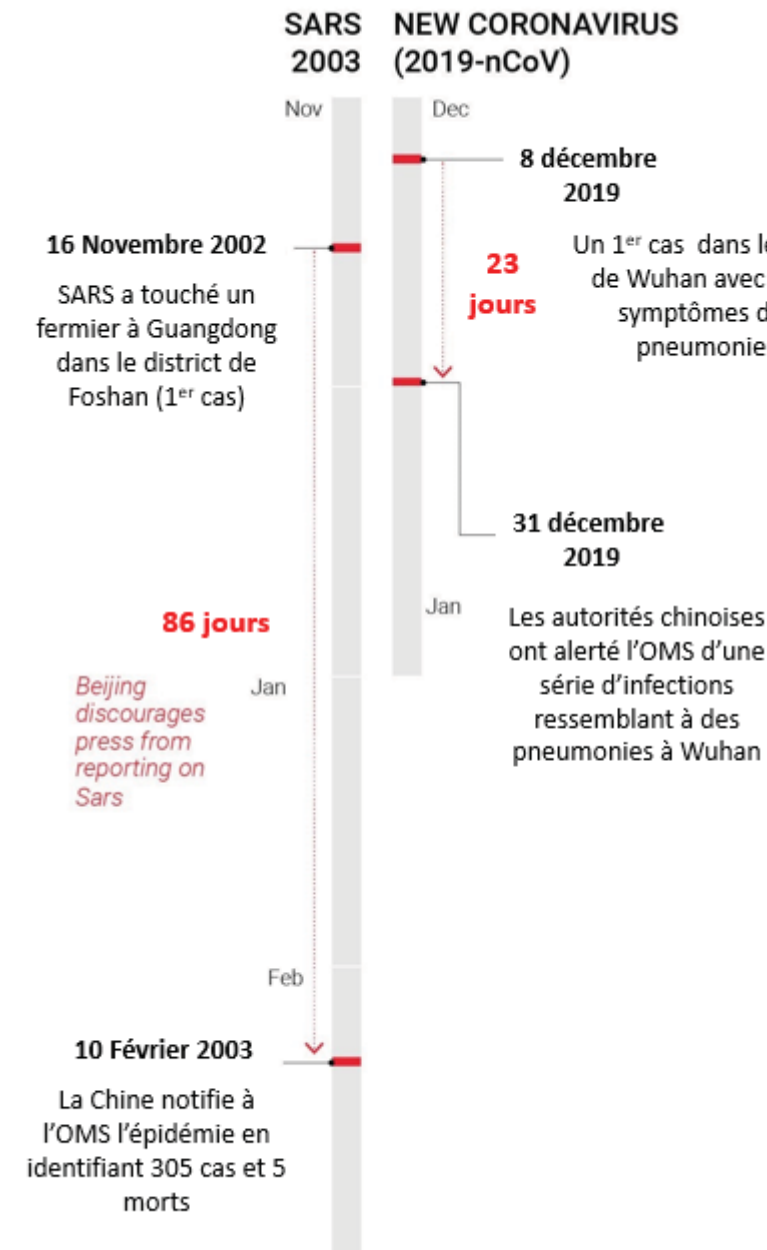
30 Janvier : Déclaration de l'urgence de santé publique de portée internationale

11 février : Epidémie nommée COVID-19

3 Mars : Pénurie d'équipements de protection

7 Mars : 100 000 cas dans le Monde

11 Mars : l'OMS déclare la Pandémie



LES CORONAVIRUS

4 groupes de sous-virus : alpha, bêta, gamma et delta.

Les coronavirus alpha et bêta touchent l'Homme et les autres principalement les oiseaux

4 CORONAVIRUS	SARS	MERS	SARS-NCOV-2
229E, CoV-OC43, CoV-NL-63, CoV-HKU1 responsables de 15-30% des rhumes	Syndrome respiratoire aigu sévère Découvert en 2002 en Chine Létalité : 9,6%	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient Découvert en 2012 en Arabie Saoudite Létalité : 34%	Nouveau coronavirus Découvert en 2019 en Chine Létalité : 3,4% (monde) Valeur provisoire
Des millions de cas	8 098 cas	2 374 cas	Plus de 100 000 cas
Transmissions par inhalation de gouttelettes et aérosols par des personnes infectées Transmission par les surfaces/mains contaminées	Transmission par des gouttelettes par des personnes infectées Transmission par les surfaces/mains contaminées	Transmission interhumaine limitée Transmissions par les chameaux ou en consommant leur lait ou viande	Transmissions par des gouttelettes et aérosols par des personnes infectées avec et sans symptômes Transmission par les surfaces/mains contaminées

QUELLES DIFFERENCES ENTRE GRIPPE ET COVID-19 ?

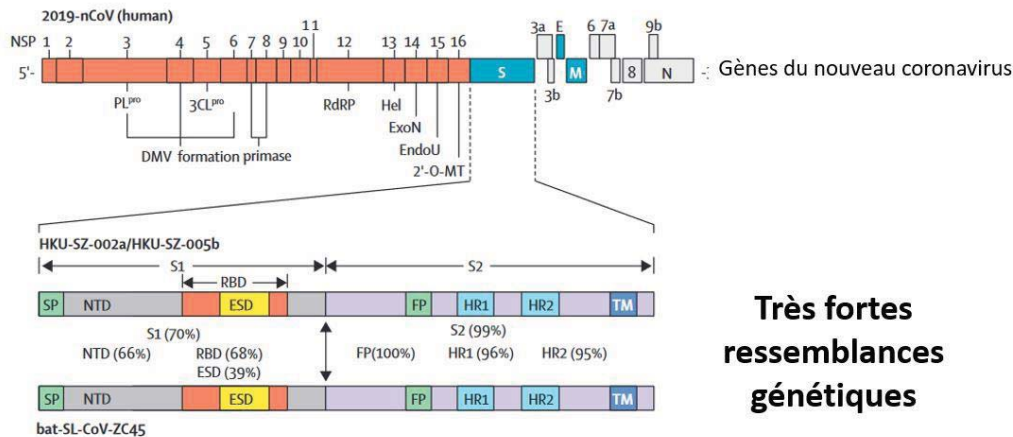
	COVID-19	Grippe saisonnière
Transmissibilité Taux de reproduction de base R_0 *	2-3	1,27 [1,1-1,5] H1N1 2009 : 1,46
Létalité	3,4% (monde)	0,1% <u>H7N9</u> : 36%
Intervalle de génération	5-6 jours	3 jours
Transmission pré-symptomatique	24-48h	3-5 jours
Incubation	1-14 jours	1-4 jours
Immunité antérieure	Aucune	Possible + existence des vaccins
Enfants, vecteurs de transmissions	Taux d'attaque plus faible chez les enfants	Principaux vecteurs

*comparaison directe du R_0 difficile car les R_0 sont spécifiques à une région et un moment

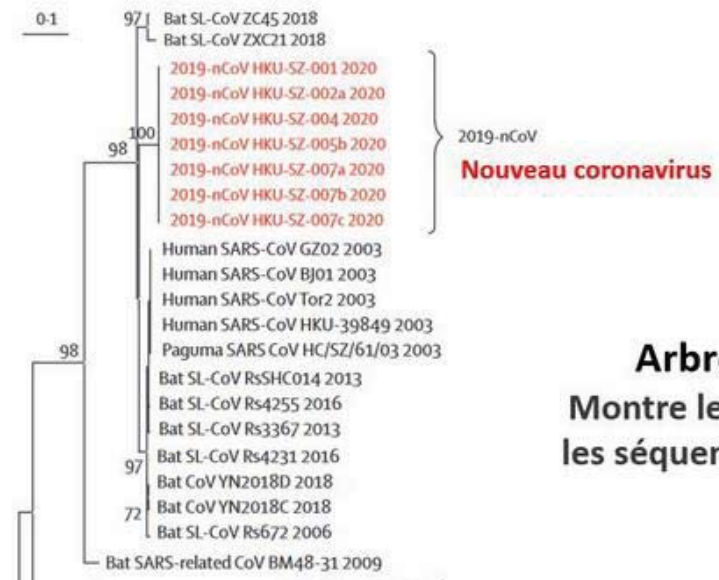
QUELLE ORIGINE ? ZONOTIQUE



Très proche phylogénétiquement des séquences virales de coronavirus de chauves-souris



Très fortes
ressemblances
génétiques



Arbre phylogénétique
Montre les liens de parenté
des séquences génétiques de

QUELLES VOIES DE TRANSMISSION ?

Portes d'entrée du virus :

- par contact des yeux, nez, bouches avec des mains contaminées
- par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade

Transmission possible avant l'apparition des symptômes ([Ganyani 2020](#))



- ✓ Par des **mains infectées** et par contact par des **surfaces infectées**
- ✓ Par des **projections de petites gouttelettes lors de la toux ou d'un éternuement** (voie par contact)
- ✓ Par **voie aérienne** (aérosol) : moins prépondérante
- ? Possible transmission par **matière fécale** (pas la voie principale, détection du virus dans les fécès, [Wang 2020](#))
- Pas de cas de **transmission transplacentaire** identifié ([Huijun Chen 2020](#))
- Par **voie digestive directe** : non (ANSES)
- ✗ Pas de preuves de transmissions de **l'animal de compagnie vers l'Homme** (ANSES)
Si le génome du virus a été détecté dans les cavités nasales et orales d'un chien au contact d'un patient infecté
Hong Kong, la détection du génome n'est pas une preuve suffisante pour conclure à une infection de l'animal.

CARACTERISTIQUES et SYMPTÔMES LIES AU SRAS-COV-2

SYMPTOMES COURANTS

Fièvres
Toux
Myalgie (douleurs musculaires)
Fatigue
Troubles respiratoires (Dyspnée)
Lymphopénie (nombre anormalement bas de lymphocytes)

Symptômes moins courants

Maux de tête, hémoptysie, diarrhée
1 adulte sur 5 doit être hospitalisé (OMS*)

DETECTION DU VIRUS (CHARGE VIRALE PAR RT-PCR)

- Principalement dans les **narines** et la **gorge** (Zou 2020)
- Dans le **sang** (très rare n=3 dans [l'étude de Wang](#) 2020)
- Dans les **selles** jusqu'à 27 jours après les 1ers symptômes d'après l'analyse de [Wu](#) 2020 + confirmé par Wang
- Dans la sueur (non étudié)
- Excrétion virale jusqu'à 20 jours après infection chez les survivants (Fei Zhou 2020)

CONTAGIOSITE

- Délai de contagiosité pré-symptomatique : 24-48h
- Intervalle de génération : 4-5 jours
- Incubation : **1-14 jours** (médiane à 5-6j) (OMS, Lauer et al. 2020, [Ganyani](#), [Nishiura](#))
- Taux d'attaque secondaire des ménages : 15% ([Qifang](#))

...e, il y avait 15% de cas sévères et 5% de cas critiques (1/5)

A, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [published online ahead of print]. *Ann Intern Med.* 2020;10.7326/M20-0504.

C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.

Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

Chen et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *The Lancet.* [e10226](#), 7–13 March 2020, Pages 809-815

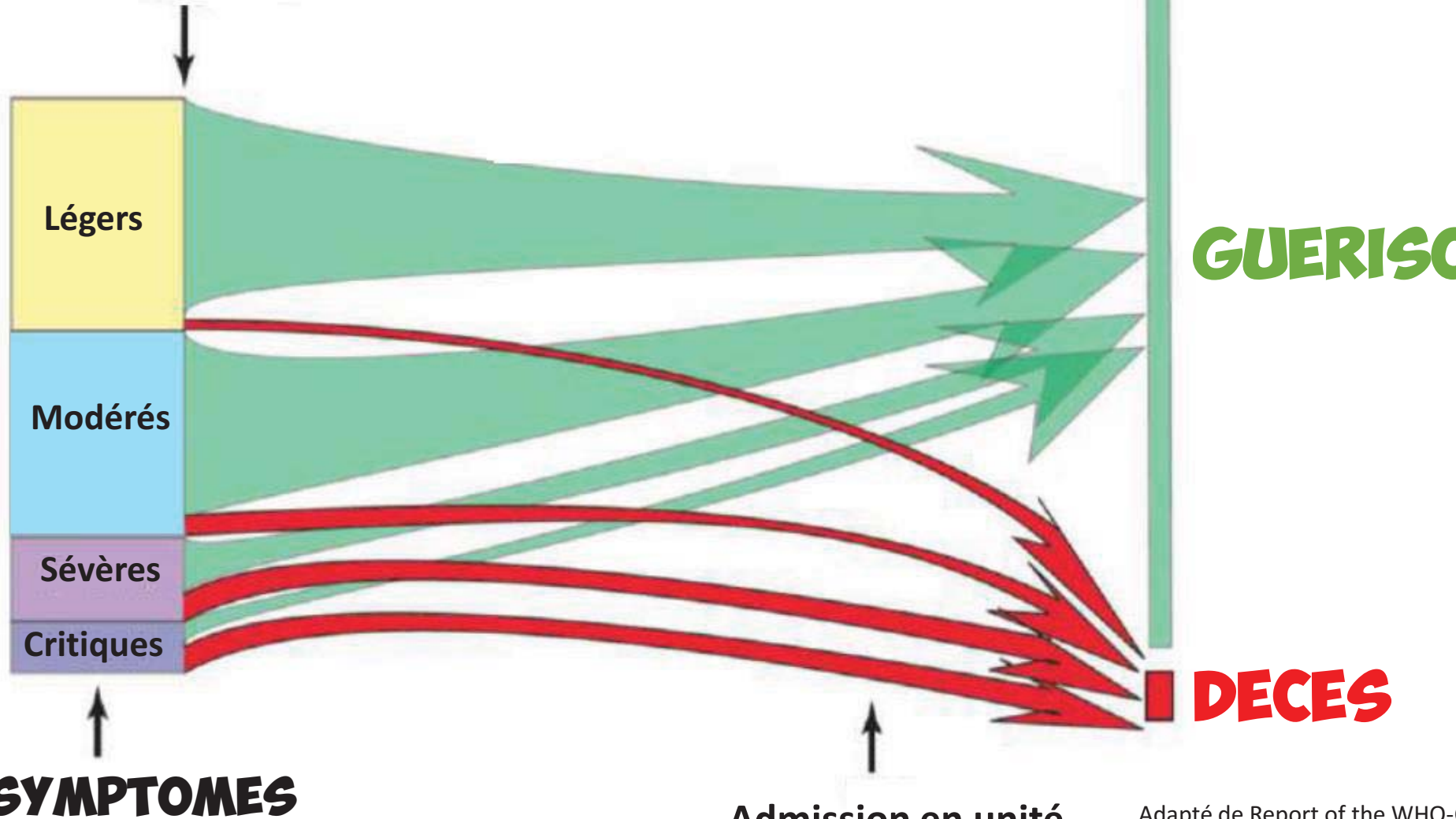
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737?query=featured_home

24/03/2020

Thibault FIOLET - Quoidansmonassiette.fr

GRAVITE DES SYMPTÔMES

**CONFIRMATION
EN LABORATOIRE**



% de symptômes
légers ou modérés
% des symptômes
modérés
% de symptômes
sévères
% de symptômes
critiques

SYMPTOMES

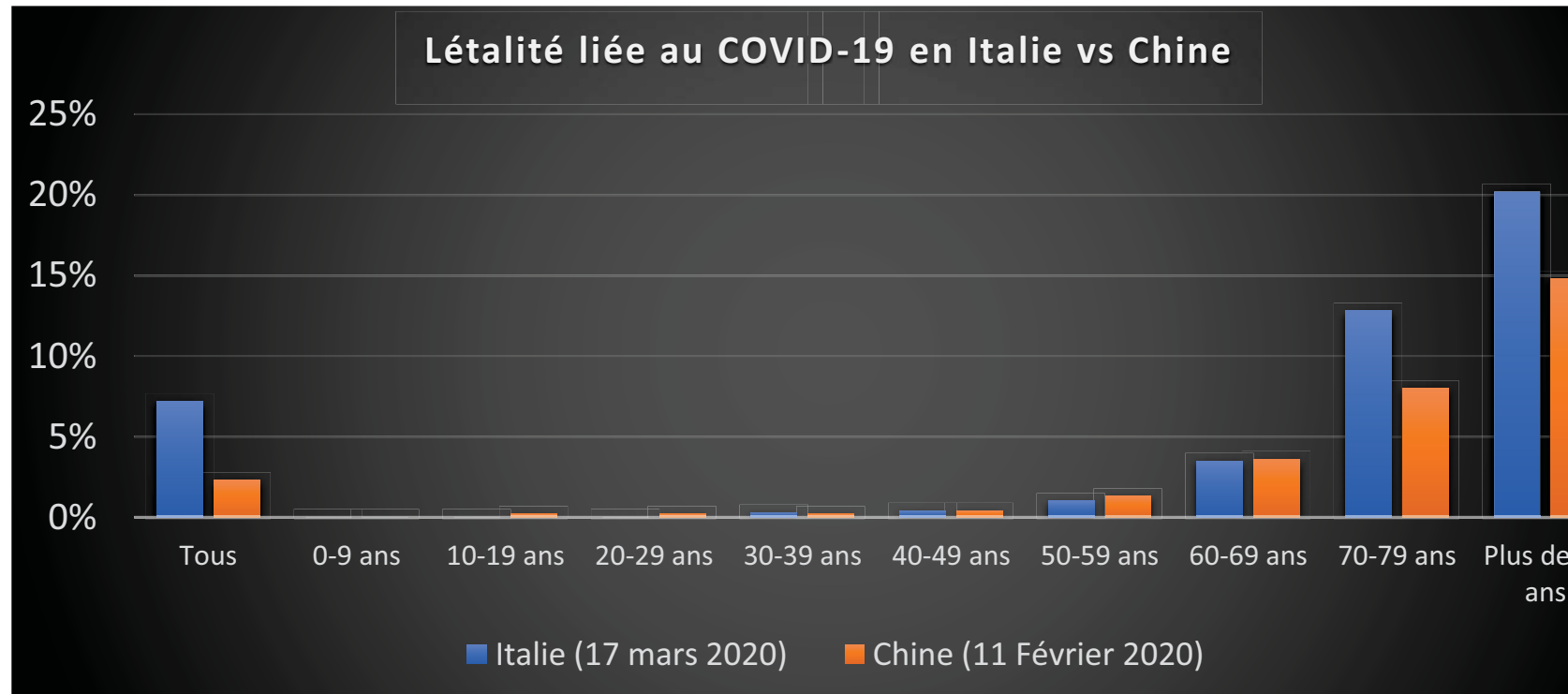
**Admission en unité
de soins intensifs**

Adapté de Report of the WHO-COVID-19
Mission on Coronavirus Disease
(COVID-19)

SYMPTÔMES LIÉS AU COVID-19

$$\text{Létalité} = \frac{\text{Nb de décès}}{\text{Nb de cas confirmés}}$$

[amanetwork.com/journals/jama/fullarticle/27](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/27)



Létalité très similaire pour les 0-69 ans en Chine et en Italie

Différences de létalité s'expliquent par des différences :

Structure de la population : les plus de 70 ans représentent 37,6% de la population italienne et 11,9% de la population chinoise. En Chine il n'y a pas de données pour les plus de 90 ans

Définition d'un décès lié au COVID-19. Il n'y a pas de définition internationale. Dans un sous-échantillon de 355 décès italiens, la plupart avaient 2 maladies pré-existances (appelées comorbidités) : 30% de cardiopathie ischémique, 36% de diabète, 20% de cancer, 10% de fibrillation auriculaire, 10% d'antécédent d'AVC

Choix de la stratégie de dépistage. Si on privilégie le dépistage de cas sévère, il y a plus de chance qu'ils décèdent et d'avoir un CFR qui est plus élevé

COVID-19 dans les navires de croisières

DIAMOND PRINCESS

Mis en quarantaine dans le port de Yokohama au Japon le 3 février

Sur 3711 personnes :

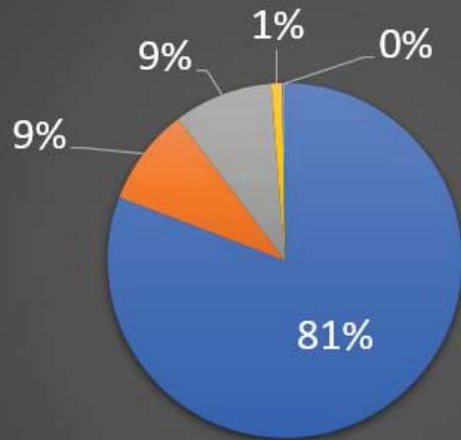
- 2999 non infectés
- 331 infectés sans symptômes
- 37 en soins intensifs
- 9 décès

GRAND PRINCESS

Mis en quarantaine en Californie
3571 personnes

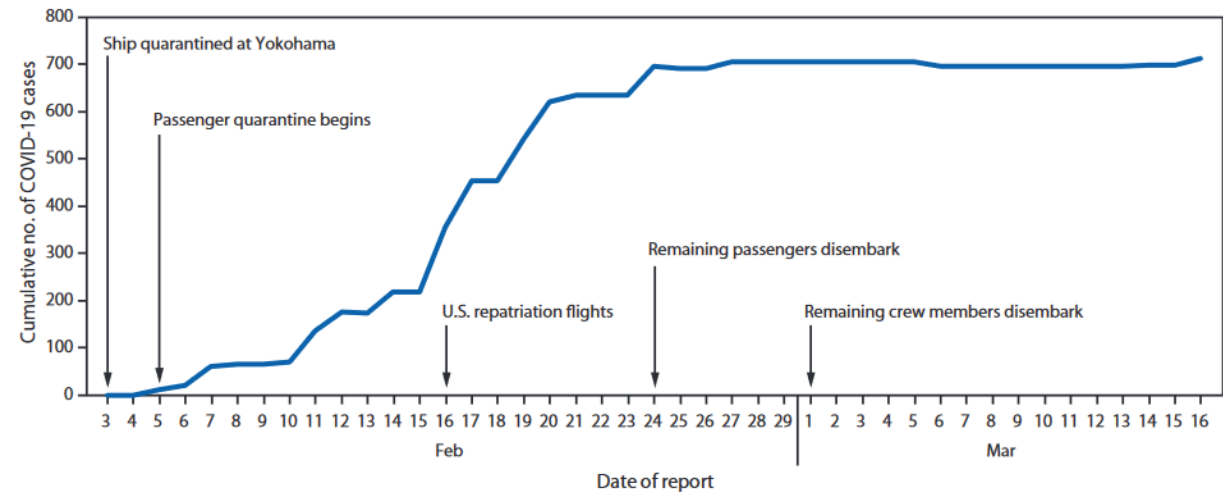
Sur 469 testés (au 21 Mars),
78 personnes (16,6%) avait un
test positif

Répartition des symptômes au Diamond Princess



■ Non infectés ■ Asymptomatiques ■ Symptomatiques
■ Soins intensifs ■ Décès

FIGURE 1. Cumulative number of confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases* by date of detection — Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, February 3–March 16, 2020



Source : US CDC

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6912e3-H.pdf>

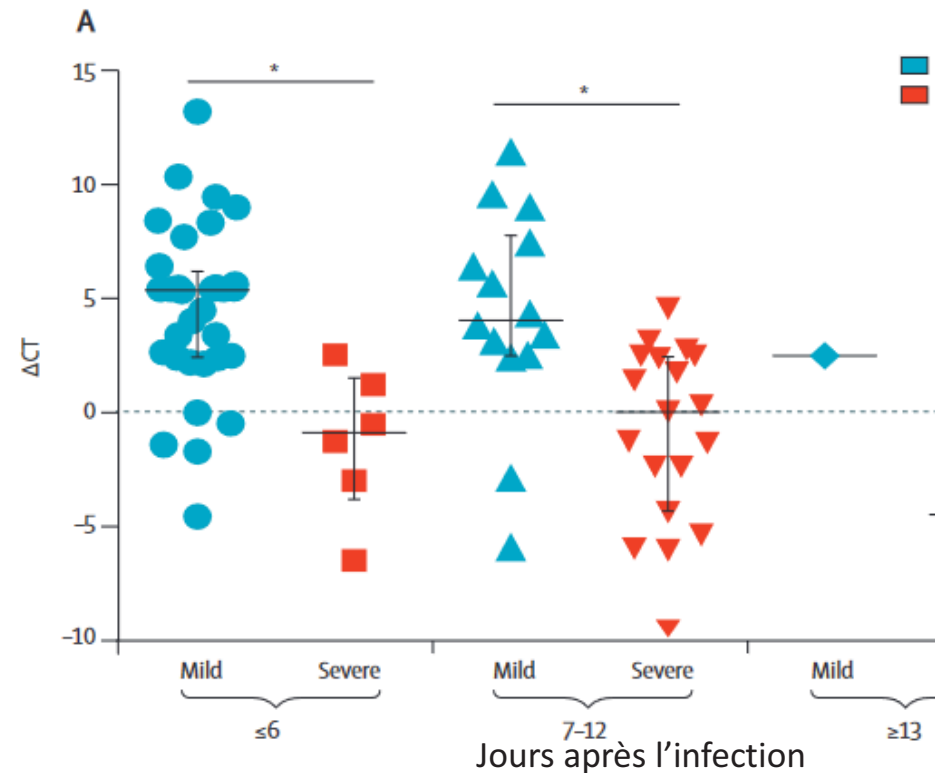
CHARGE VIRALE des malades

Patients (confirmés par RT-PCR) de l'hôpital de l'Université de Nanchang (Nanchang, Chine) du 21 janvier au 4 février 2020. Les chercheurs ont quantifié la charge virale des échantillons nasopharyngés par RT-PCR avec le calcul du $\Delta C_t = C_{t_{\text{échantillon}}} - C_{t_{\text{référence}}}$

La charge virale moyenne des cas graves était environ 60 fois plus élevée que celle des cas bénins, ce qui suggère que des charges virales plus élevées pourraient être associées à des résultats cliniques graves. »

Ces cas bénins se sont révélés avoir une clairance virale plus rapide, avec 90% de ces patients testés négatifs à plusieurs jours après l'infection. En revanche, tous les cas graves sont restés positifs au jour 10 et après.

Comme pour le SRAS en 2002-2003, cette analyse suggère que **les patients atteints de COVID-19 sévère ont tendance à avoir une charge virale élevée et une longue période d'élimination du virus.**



Point méthode : Dans un test PCR (réaction en chaîne par polymérase) en temps réel, une réaction positive est détectée par l'accumulation d'un signal fluorescent. Le C_t (seuil de cycle) est défini comme le nombre de cycles requis pour que le signal fluorescent dépasse le niveau de fond. Les niveaux de C_t sont inversement proportionnels à la quantité d'acide nucléique cible dans l'échantillon → plus le niveau de C_t est bas, plus la quantité d'acide nucléique cible dans l'échantillon est élevée
→ Plus le ΔC_t est bas, plus la quantité d'ARN viral dans l'échantillon est élevée

LES CAS ASYMPTOMATIQUES et NON DETECTES

ce

RESEARCH ARTICLES

Cite as: R. Li *et al.*, *Science*
10.1126/science.abb3221 (2020).

Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)

R. Li^{1*}, Sen Pei^{2**}, Bin Chen^{3*}, Yimeng Song⁴, Tao Zhang⁵, Wan Yang⁶, Jeffrey Shaman^{2†}

¹Imperial College London, ²Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK. ³Department of Environmental Health Sciences, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA. ⁴Department of Water Resources, University of California, Davis, CA 95616, USA. ⁵Department of Urban Planning and Design, The University of Hong Kong, Hong Kong. ⁶Education Key Laboratory for Earth System Modeling, Department of Earth System Science, Tsinghua University, Beijing 10084, P. R. China. [†]Department of Environmental Health Sciences, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA. * and ** authors contributed equally to this work.

Corresponding author. Email: sp3449@cumc.columbia.edu (S.P.); jls106@cumc.columbia.edu (J.S.)

Estimation of the prevalence and contagiousness of undocumented novel coronavirus (SARS-CoV2) is critical for understanding the overall prevalence and pandemic potential of this disease. Here we use observations of reported infection within China, in conjunction with mobility data, a networked metapopulation model and Bayesian inference, to infer critical epidemiological characteristics associated with SARS-CoV2, including the fraction of undocumented infections and their contagiousness. We estimate 86% of all infections were undocumented (95% CI: [82%–90%]) prior to 23 January 2020. Without travel restrictions, per person, the transmission rate of undocumented infections was 55% of documented infections ([46%–62%]), yet, due to their greater numbers, undocumented infections were the infection source for 79% of documented cases. These findings explain the rapid geographic spread of SARS-CoV2 and indicate that containment of this virus will be particularly challenging.

Les cas sont non détectés par manque de tests
« Avant le 23 Janvier 2020
86% de cas non détectés » Science

CAS ASYMPTOMATIQUES

Basé sur la détection de cas en laboratoire

8,9% (bateau Diamond Princess : 331 asymptomatiques sur 3 711 passagers)

0,06% (Japon)

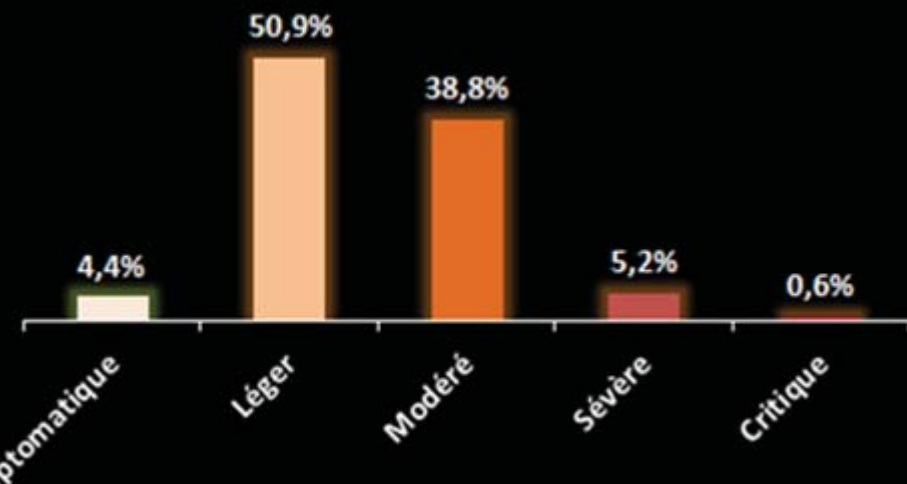
Véritable taux :
1-3% en Chine

(Source : ECDC)

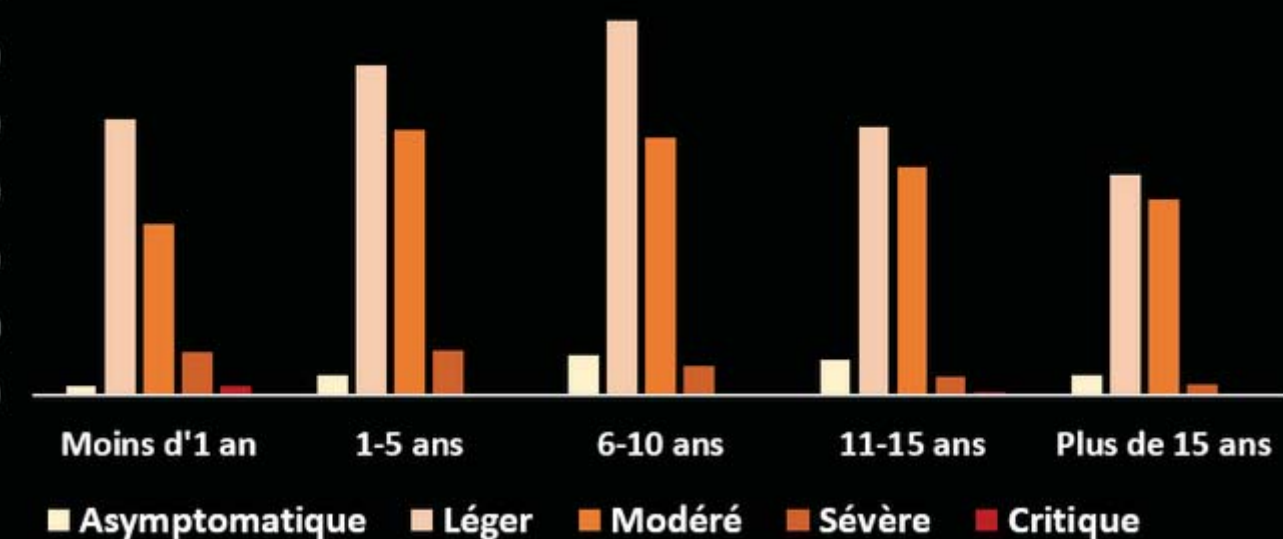
POUR ALLER PLUS LOIN : études dans les « peer-review » journaux

Étude	Nombre d'individus	Symptômes	Durée médiane entre infection et admission à l'hôpital	Admission soins intensifs
Wang et al. 2020 Lancet	41 patients chinois 25-64 ans	Fièvre (98%), toux (76%), fatigue (44%), SRAS –(29%), crachats (11%), maux de tête (8%) et diarrhée (3%, un seul patient). Niveaux élevés en cytokines pro-inflammatoires	7j	10
Li et al. 2020 JAMA	425 cas chinois 15 – 89 ans	Symptômes Non décrits R0=2,2 Croissance épidémique : 0,10 par jour Temps pour doubler le nb de cas : 7,4 jours	9,1-12,5 Incubation 5,2j (moy)	
Wang et al. 2020 JAMA	62 cas chinois	Fièvre (77%), toux (81%), expectorations (56%), mal de tête (34%), fatigue (52%), diarrhée (8%), respiration courte (3%)	1-4j Incubation 4j	
Wang et al. 2020 JAMA	138 cas chinois 22-92 ans (03/01/2020)	Fièvre (98,6%), fatigue (69,6%), toux sèche (59,4%), dyspnée (31%), vertige (9,4%), diarrhée (10%), SRAS (8%), lymphopénie (70,3%), 26,1% transférés en USI Létalité : 4,3%	7j	
Wang et al. 2020 JAMA	72 314 cas 44 672 (62%) confirmés en labo	symptômes légers (81%) et 14% de cas graves (dyspnée, infiltrats pulmonaires...) et 5% critiques (insuffisance respiratoire, choc septique, dysfonctions d'organes) Létalité : 2,3%		
Wang et al. 2020 JAMA	1 099 cas chinois	88,7% de fièvre, toux (67,8%, diarrhée (3,8%), lymphocytopenie (83,2%) 6,1% d'admission en soins intensifs Létalité : 1,4%	Incubation : 4j	
Wang et al. 2020 Lancet	191 cas (31/01/2020) 18-87 ans	Augmentation des probabilités de décès à l'hôpital associées à un âge avancé , une évaluation séquentielle de la défaillance d'organes plus élevée (Score SOFA). La durée médiane de l'excrétion virale était de 20,0 jours chez les survivants, mais le SRAS-CoV-2 était détectable jusqu'à la mort chez les décédés. La durée la plus longue observée de l'excrétion virale chez les survivants était de 37 jours !	11j	
Wang et al. 2020 JAMA	31 506 cas (17/03/2020)	Hospitalité avec symptômes : 12 894 Soins intensifs : 2 060 Létalité : 2 503 Guéris : 2 941		
Wang et al. 2020 JAMA		80% de symptômes légers/modérés 14% symptômes sévères Thibault FIOLET - Quoidansmonassiette.fr	Incubation 5-6 jours	

Sur 2 141 enfants en Chine



Gravité des symptômes liés au COVID-19 selon l'âge



SYMPTOMES CHEZ LES ENFANTS

Une étude du journal *Pediatrics* décrit 2 141 enfants en Chine atteints de coronavirus (66% des cas confirmés en laboratoire et 66% des cas suspectés).

Dans toutes les catégories d'âge, les enfants et les ados présentent souvent pas de symptômes ou des symptômes légers (fièvre, toux) ou modérés (pneumonie). Les symptômes sévères sont très rares,

<https://www.aappublications.org/news/2020/03/16/coronavirus>

SYMPTOMES CHEZ LES ENFANTS

Étude du journal [NEJM](#) a suivi 1 391 enfants en Chine avec 171 cas confirmés (12,3%). L'âge médian des enfants infectés était de 6,7 ans.

La toux était présente chez 41,5% des enfants à tous les stades de la maladie. **6% des enfants n'avaient pas de symptômes.**

11 patients ont été hospitalisés dans un état stable

18 patients ont nécessité des soins intensifs et une assistance respiratoire : **tous avaient des comorbidités** (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique, hydronéphrose, leucémie + chimiothérapie, intussusception)

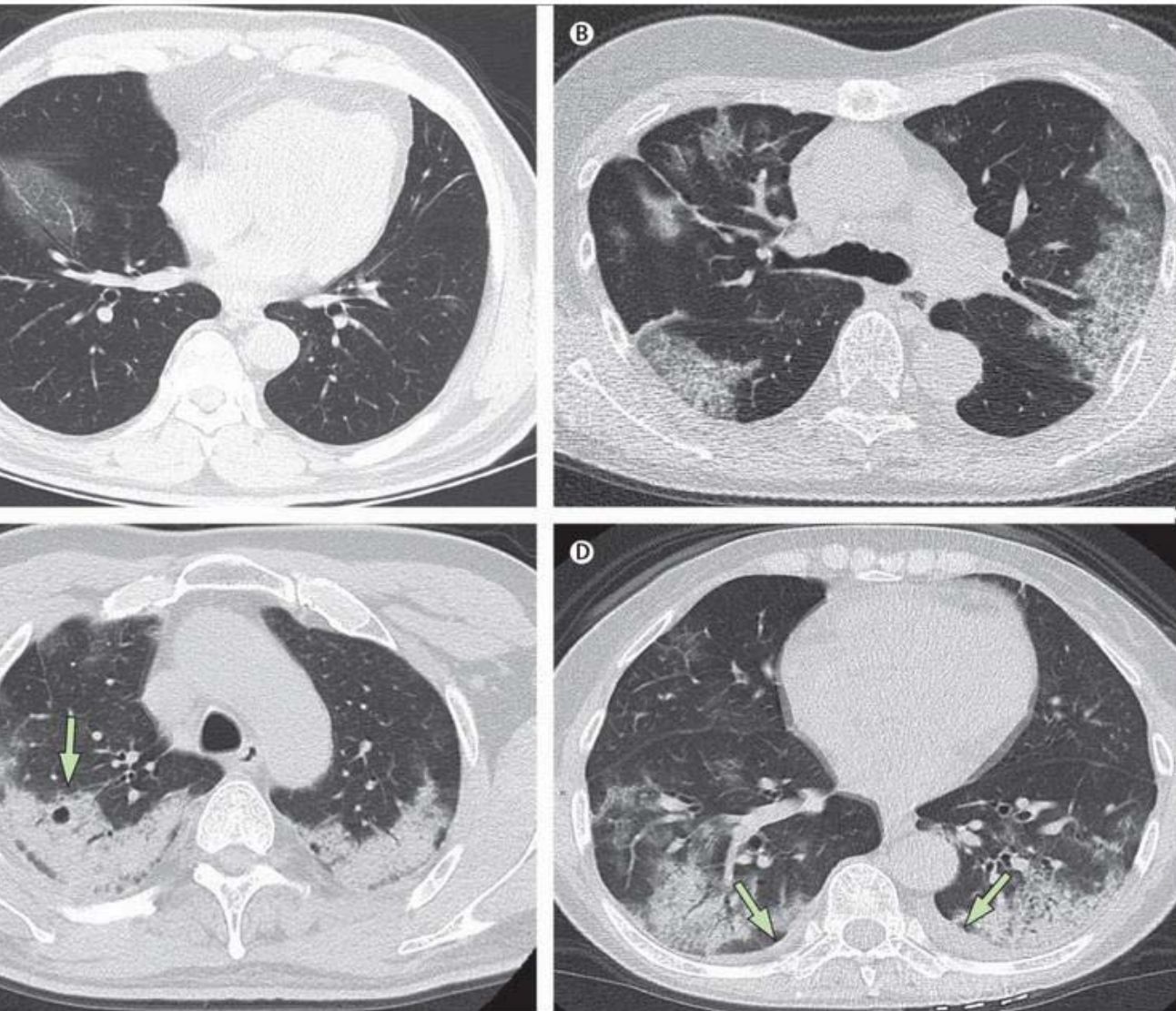
3 patients (3,5%) présentaient une lymphopénie (moins de 1 200 lymphocytes par microlitre de sang).

L'observation radiologique la plus fréquente était l'infiltrat en verre dépoli bilatéral (32,7%)

En mars 2020, **un patient était décédé**. Un enfant de 10 mois présentant une intussusception avec hémorragie multiviscérale est mort quatre semaines après son admission. 149 patients ont été autorisés à sortir de l'hôpital.

[/www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073)

SCANNERS THORACIQUES (CT SCAN) des patients infectés



Etude dans le journal The Lancet sur 81 patients admis à l'hôpital entre le 20 décembre 2019 et le 23 janvier 2020 (52% d'hommes et âge moyen de 49,5 ans)

- (A) Homme de 56 ans, 3j après l'apparition des symptômes : opacité focale du verre dépoli associée à un épaississement septal interlobulaire et intralobulaire dans les lobes inférieurs droits
- (B) Femme de 74 ans, 10 jours après l'apparition des symptômes : opacité bilatérale du verre dépoli périphérique associée à un épaississement septal interlobulaire et intralobulaire lisse
- (C) Femme de 61 ans, 20 jours après le début des symptômes: schéma de consolidation prédominant bilatéral et périphérique avec un changement kystique rond en interne (flèche)
- (D) Femme de 63 ans, 17 jours après le début des symptômes: schéma mixte bilatéral et périphérique associé à des bronchogrammes aériens dans les lobes inférieurs et supérieurs, avec une petite quantité d'épanchement pleural (flèches).

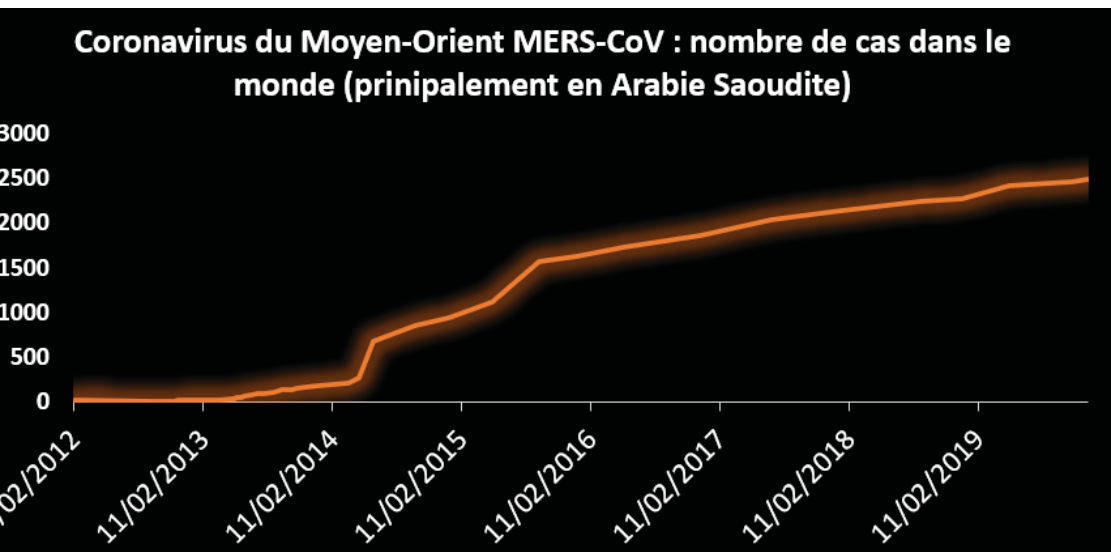
Wang X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The [Lancet](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30454-2). Published online February 24, 2020.

EST-CE QUE LE COVID-19 VA DISPARAÎTRE CET ÉTÉ (EFFET SAISONNIER) ?

IMPOSSIBLE D'Y REpondre AVEC CERTITUDE

nous n'avons pas encore vécu 1 an avec ce nouveau virus
 le nouveau virus agissent différemment des virus introduits depuis longtemps
 l'effet saisonnier est à lier à la proximité plus importante en hiver entre les gens
 en été (où les gens sortent plus)

Coronavirus MERS-CoV :
 pas d'effet saisonnier

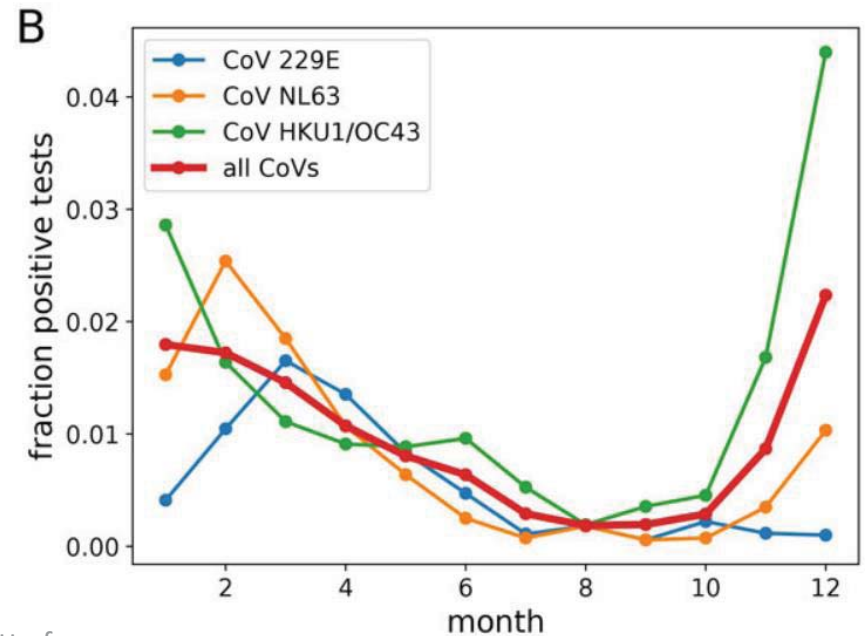


WHO Situation Report

24/03/2020

Coronavirus 229E, NL63, HKU1, OC43 responsables du rhume
 effet saisonnier

(Données suédoises 2010-2019 : Neher et al. Swiss Med Wkly. 2020;150:w)



Thibault FIOLET - Quoidansmonassiette.fr

Established in 1873
Swiss Medical Weekly
Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift
An open access, online journal • www.smw.ch
Original article | Published 16 March 2020 | doi:10.4414/SMW.2020.20224
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2020;150:w20224
Potential impact of seasonal forcing on the SARS-CoV-2 pandemic
Neher Richard A.¹, Dyrdak Robert¹, Druelle Valentin², Hodcroft Emma B.³, Albert Jan⁴

EST-CE QUE LE SRAS-COV-2 A ÉTÉ CREE PAR L'HOMME ?

NON

En comparant les données disponibles sur la séquence du génome pour les souches de coronavirus connues, nous sommes en mesure de déterminer que **le SRAS-CoV-2 provient de processus naturels**

Des scientifiques ont analysé le modèle génétique des protéines de pointe, des armatures à l'extérieur du virus qu'il leur faut pour saisir et pénétrer les parois externes des cellules végétales et animales.

Des scientifiques ont découvert que la portion RBD des protéines de pointe SARS-CoV-2 avait évolué pour cibler spécifiquement une caractéristique moléculaire à l'extérieur des cellules humaines appelée ACE2, un récepteur impliqué dans la régulation de la pression artérielle. **La protéine de pointe SARS-CoV-2 était si efficace pour lier les cellules humaines, que les scientifiques ont conclu qu'elle était le produit de la sélection naturelle et non le produit du génie génétique.**

24/03/2020

Thibault FIOLET - Quoidansmonassiette.fr

Check for updates

correspondence

The proximal origin of SARS-CoV-2

To the Editor — Since the first reports of novel pneumonia (COVID-19) in Wuhan, Hubei province, China^{1,2}, there has been considerable discussion on the origin of the causative virus, SARS-CoV-2³ (also referred to as HCoV-19)⁴. Infections with SARS-CoV-2 are now widespread, and as of 11 March 2020, 121,564 cases have been confirmed in more than 110 countries, with 4,373 deaths⁵.

SARS-CoV-2 is the seventh coronavirus known to infect humans; SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 can cause severe disease, whereas HKU1, NL63, OC43 and 229E are associated with mild symptoms⁶. Here we review what can be deduced about the origin of SARS-CoV-2 from comparative analysis of genomic data. We offer a perspective on the notable features of the SARS-CoV-2 genome and discuss scenarios by which they could have arisen. Our analyses clearly show that SARS-CoV-2 is not a laboratory construct or a purposefully manipulated virus.

While the analyses above suggest that SARS-CoV-2 may bind human ACE2 with high affinity, computational analyses predict that the interaction is not ideal⁷ and that the RBD sequence is different from those shown in SARS-CoV to be optimal for receptor binding^{7,11}. Thus, the high-affinity binding of the SARS-CoV-2 spike protein to human ACE2 is most likely the result of natural selection on a human or human-like ACE2 that permits another optimal binding solution to arise. This is strong evidence that SARS-CoV-2 is not the product of purposeful manipulation.

2. Polybasic furin cleavage site and O-linked glycans. The second notable feature of SARS-CoV-2 is a polybasic cleavage site (RRAR) at the junction of S1 and S2, the two subunits of the spike⁸ (Fig. 1b). This allows effective cleavage by furin and other proteases and has a role in determining viral infectivity and host range¹². In addition, a leading proline is also

low-pathogenicity avian influenza into highly pathogenic forms¹⁶. The acquisition of polybasic cleavage HA has also been observed after passage in cell culture or through

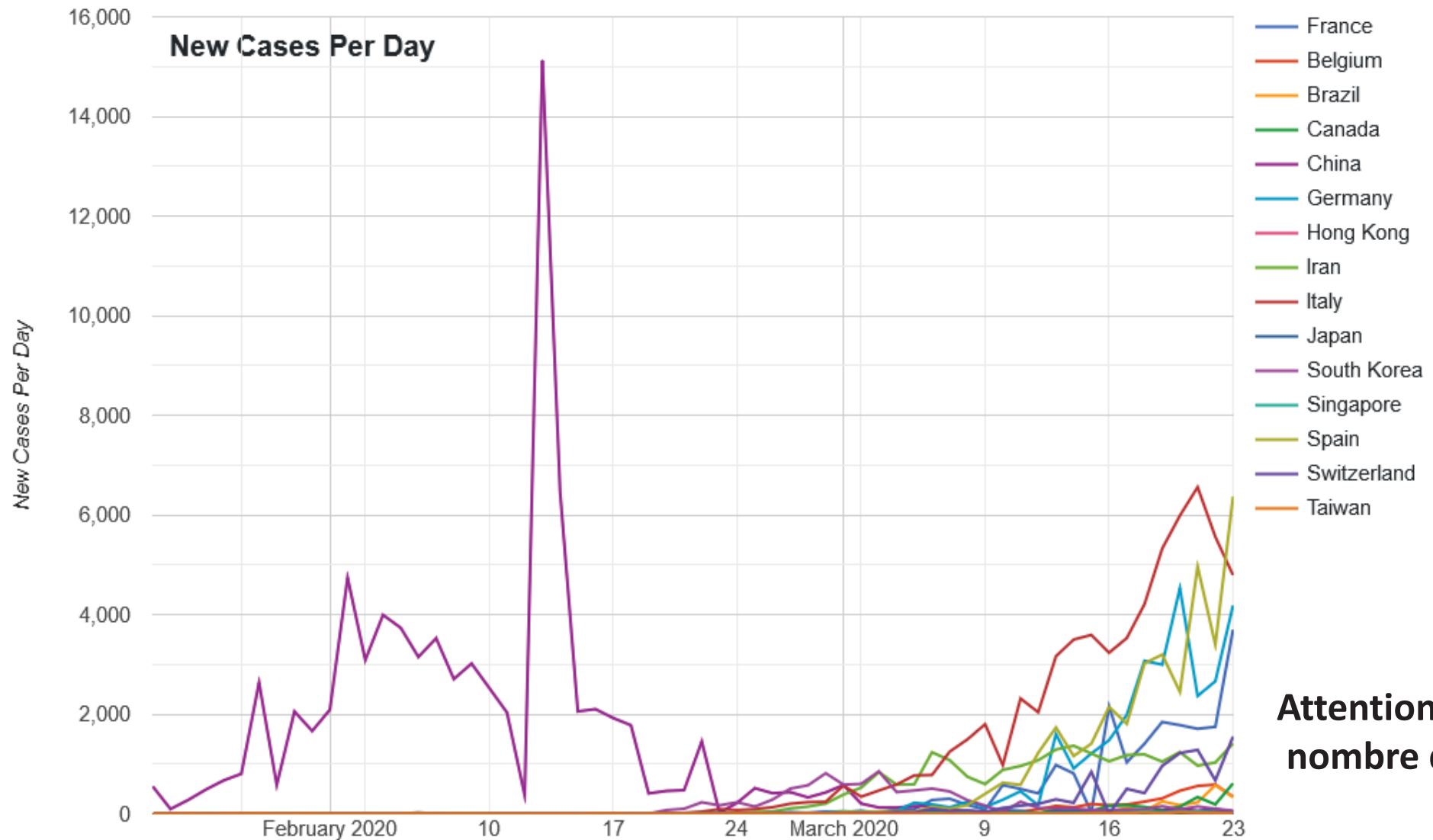
The function of the predicted glycans is unclear, but they could 'mucin-like domain' that shields or key residues on the SARS-CoV protein¹⁸. Several viruses utilize mucin-like domains as glycan shields in immunoevasion¹⁸. Although presence of O-linked glycosylation is robust, experimental studies are needed to determine if these sites are used by SARS-CoV-2.

Theories of SARS-CoV-2 origin It is improbable that SARS-CoV-2 arose through laboratory manipulation. Related SARS-CoV-like coronaviruses noted above, the RBD of SARS-CoV-2 optimized for binding to human ACE2, an efficient solution different from

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9#Sec4>

SITUATION DANS LE MONDE

INCIDENCE = NOMBRE DE NOUVEAUX CAS PAR JOUR



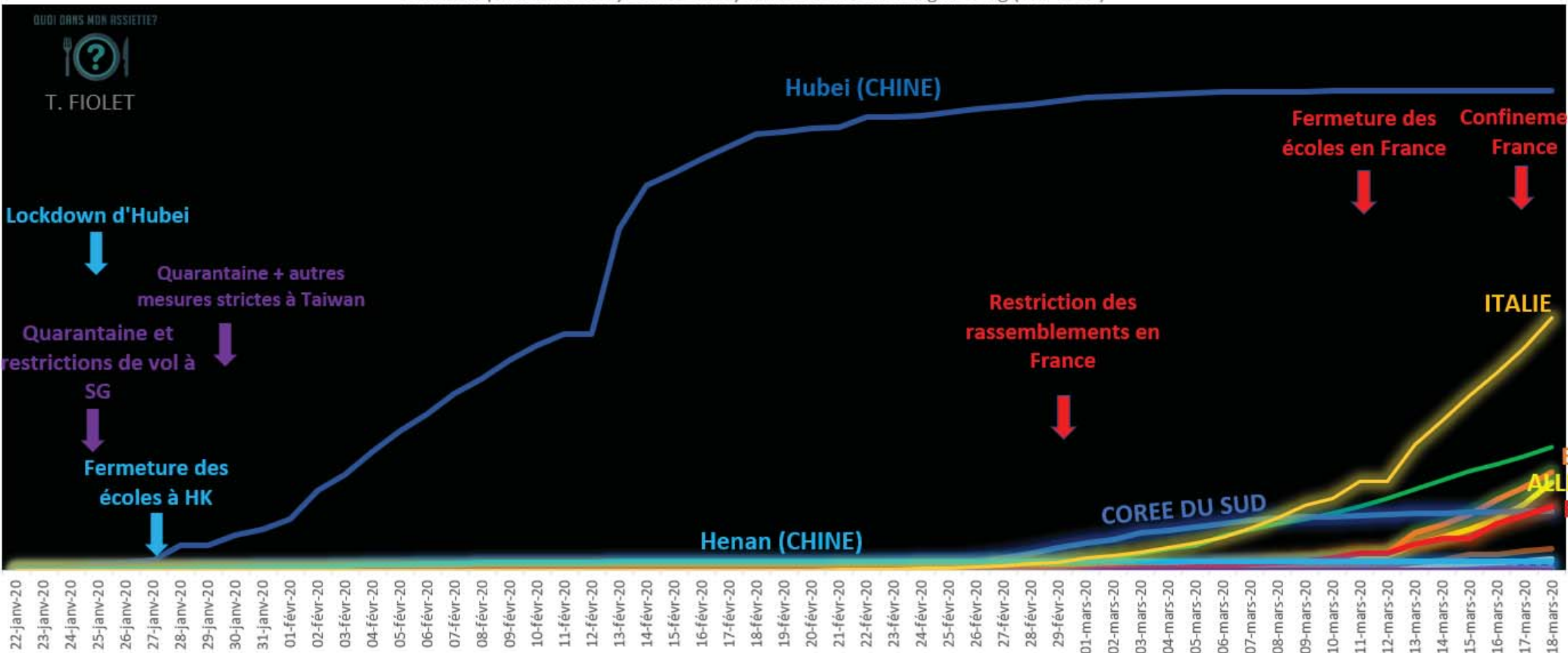
Attention ce n'est pas le nombre de cas cumulé

SITUATION DANS LE MONDE

Nombre de cas cumulés

EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS depuis le 22 janvier 2020 dans le monde

Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE)



SITUATION DANS LE MONDE

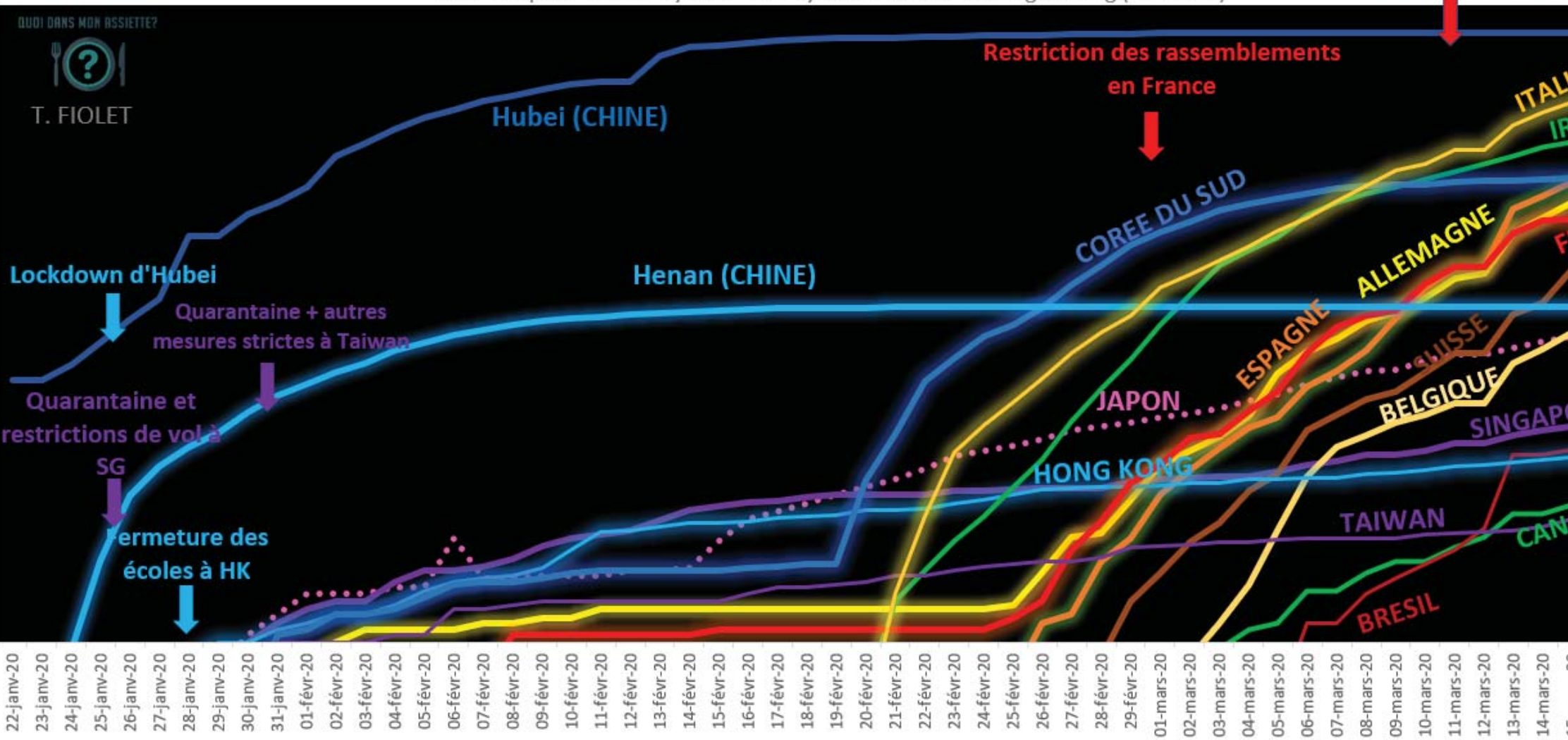
Nombre de cas cumulés – Echelle logarithmique

EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS depuis le 22 janvier 2020 dans le monde

Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE)

Fermeture des écoles en France

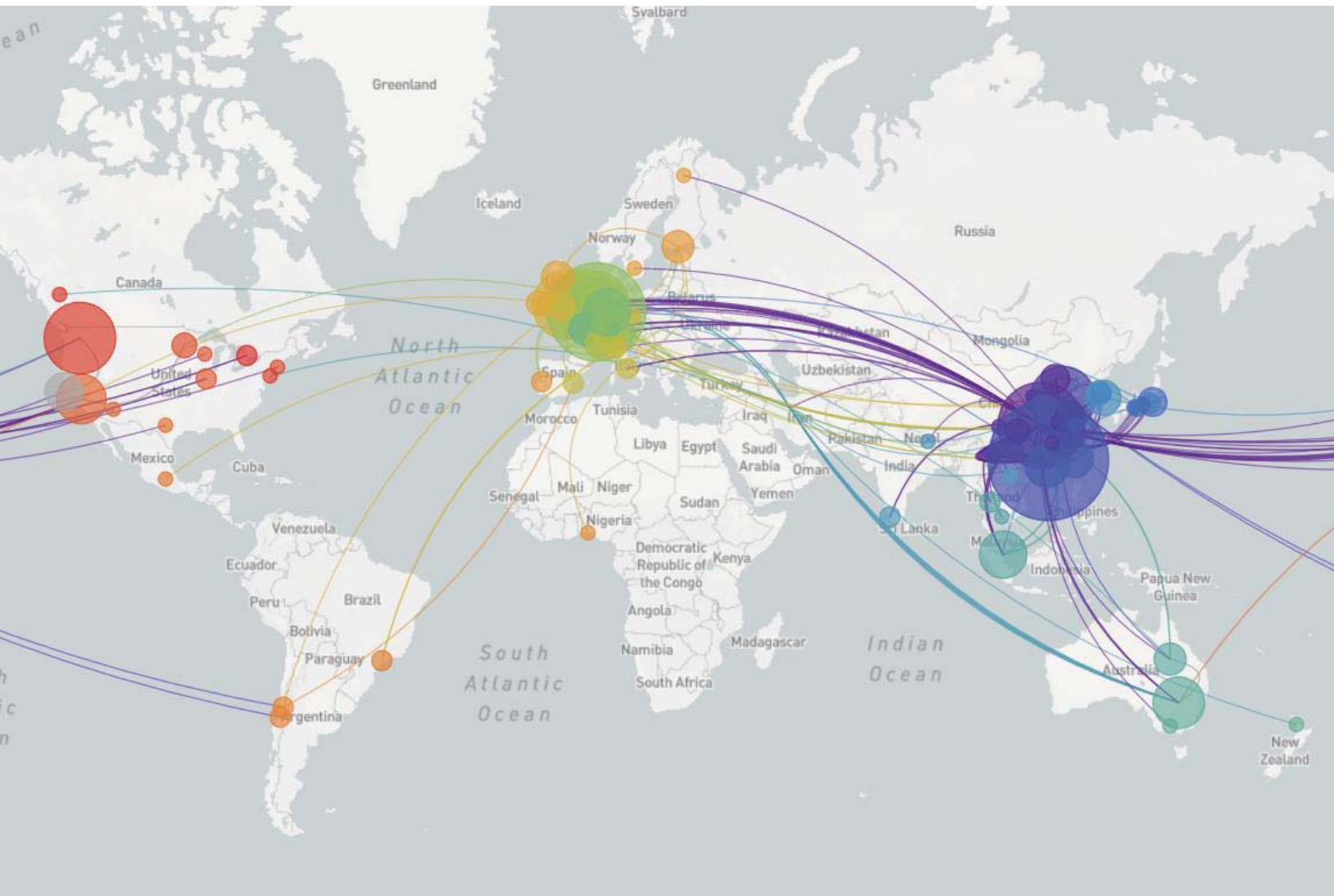
Restriction des rassemblements en France



QUOI DANS MON ASSIETTE?
T. FIOLET

ANALYSE GENOMIQUE DE LA PROPAGATION DU COVID-19

Source : <https://nextstrain.org/ncov>

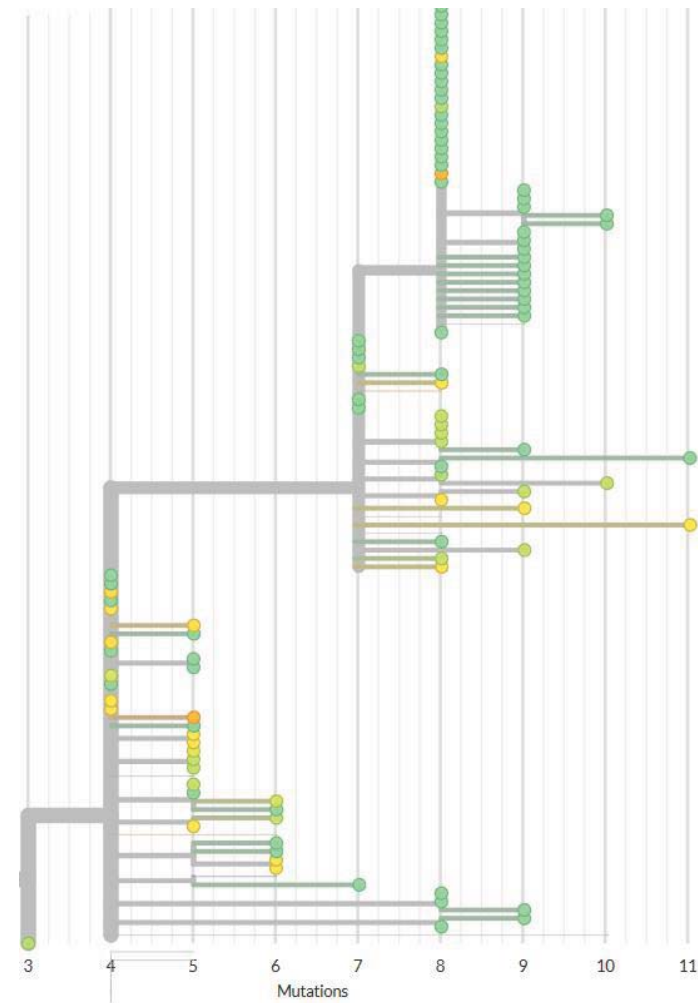


Le virus a été introduit à plusieurs reprises dans de nombreuses régions du globe. Toutes ces introductions n'entraînent pas de transmission locale.

Nous observons des preuves de transmission locale à travers l'Europe, certaines parties des États-Unis, la Chine et l'Asie du Sud-Est.

ANALYSE GENOMIQUE DE LA PROPAGATION DU COVID-19

Source : <https://nextstrain.org/ncov>



Nous observons un grand clade de séquences d'Europe. Il est important de noter que des séquences de nombreux pays différents s'intercalent, ce qui indique que COVID-19 circule déjà assez largement à travers l'Europe.

En zoomant sur la carte, on observe qu'il existe de nombreux liens entre l'Italie et d'autres zones ; il est toutefois important de garder à l'esprit que la direction de ces liens ne peut pas toujours être déduite avec certitude. D'autres hypothèses peuvent également expliquer ces données (par exemple, si un cas primaire échantillonné a infecté à la fois un cas secondaire séquencé en Italie et un cas secondaire séquencé ailleurs).

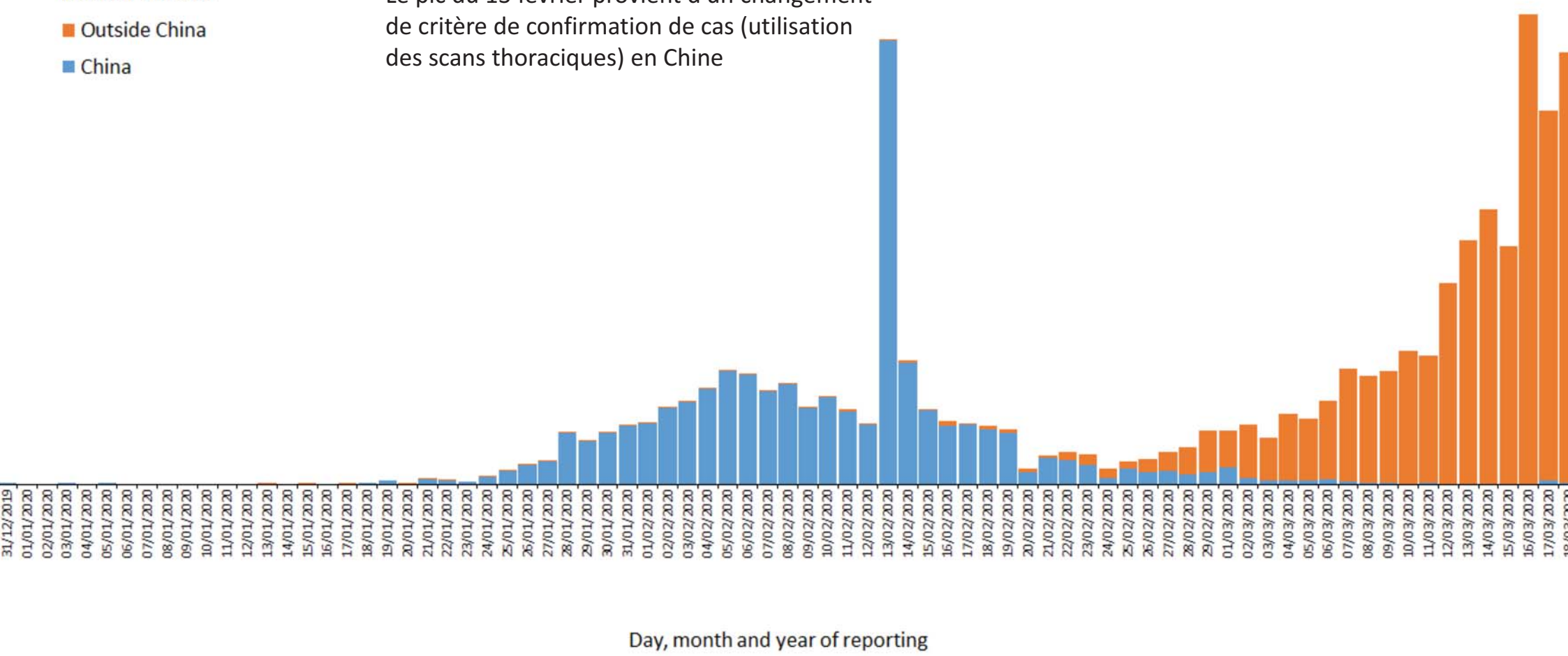
INCIDENCE DU COVID-19

Nombre de nouveaux cas par jour dans le monde

Number of cases
■ Outside China
■ China

Le pic du 13 février provient d'un changement de critère de confirmation de cas (utilisation des scans thoraciques) en Chine

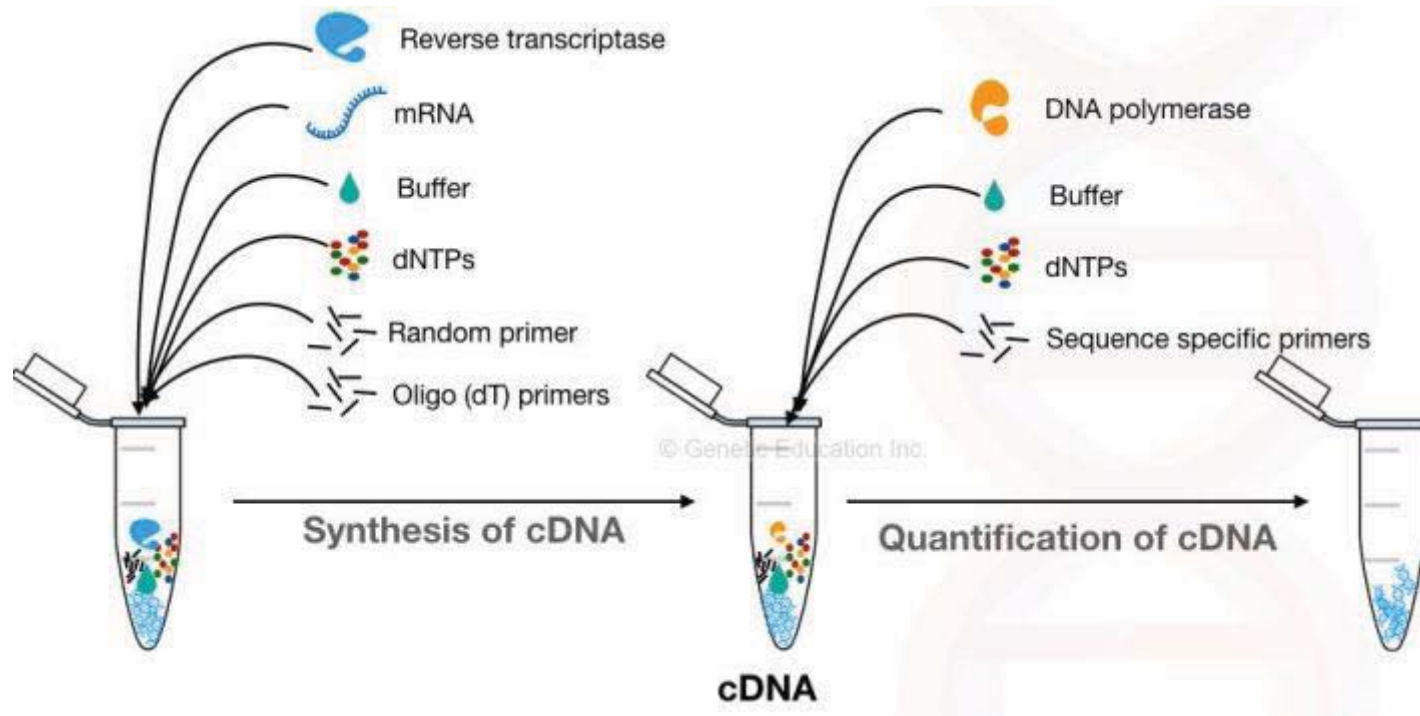
Principalement des cas en Europe



COMMENT FONCTIONNE LE TEST AU COVID-19 ?

Un prélèvement nasopharyngé est effectué avec un écouvillon afin de recueillir des sécrétions potentiellement infectées par le coronavirus. Des crachats ou des sécrétions bronchoalvéolaires peuvent être prélevés.

Le SARS-CoV-2 a un génome constitué d'ARN, un acide nucléique. L'ARN du virus est recherché à partir d'un test PCR : si le prélèvement est infectieux des fragments d'ARN viraux sont rétro-transcrits en ADNc qui est ensuite amplifié et mesuré.



QUELLE PROBABILITE D'ETRE INFECTE PAR LE COVID-19 ?

IMPOSSIBLE DE DONNER UN CHIFFRE EXACT

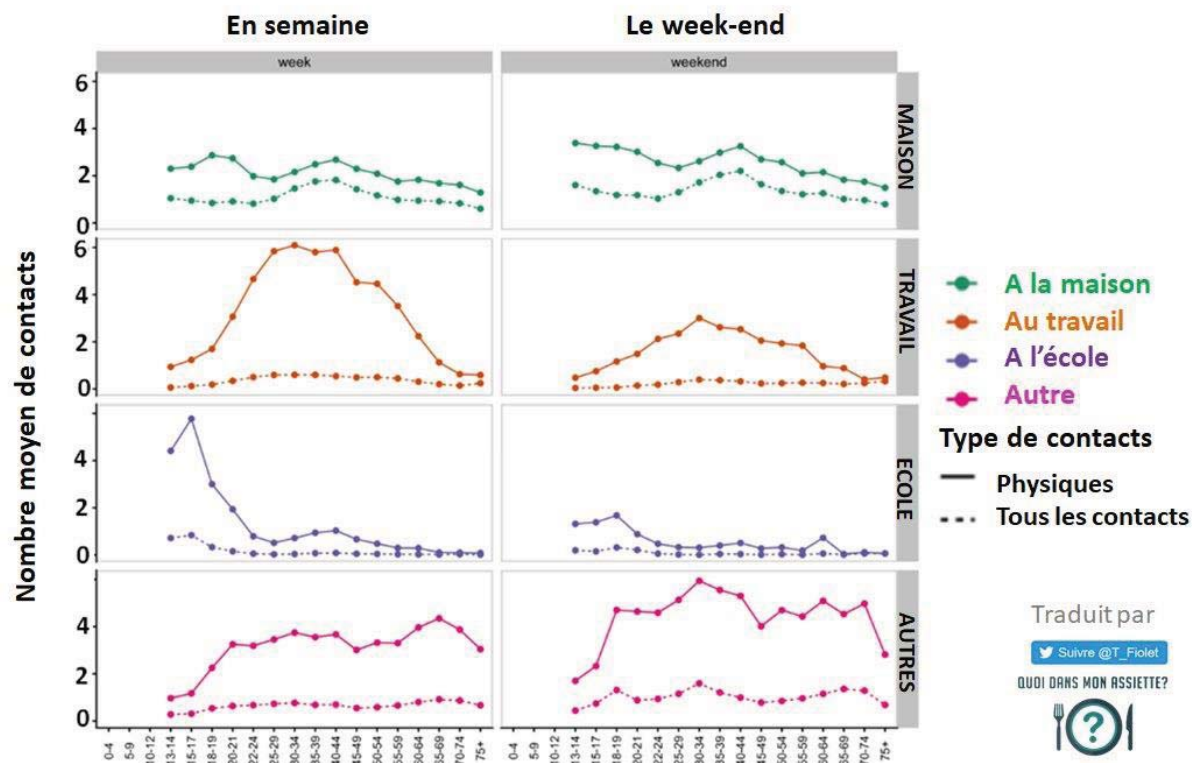
Le risque dépend de l'endroit où vous habitez et, plus précisément, de la présence ou non d'une flambée de transmissions locales, du nombre de contacts potentiels avec des individus infectés

Contacts in context: large-scale setting-specific social mixing matrices from the BBC Pandemic project

Mettra Klepac^{1,2,*}, Adam J Kucharski¹, Andrew JK Conlan³, Stephen Kissler^{2,4}, Maria L Tang², Hannah Fry⁵, and Julia R Gog²

NOMBRE DE CONTACTS SELON LE LIEU

(étude BBC Pandemic Study sur 36 000 volontaires)



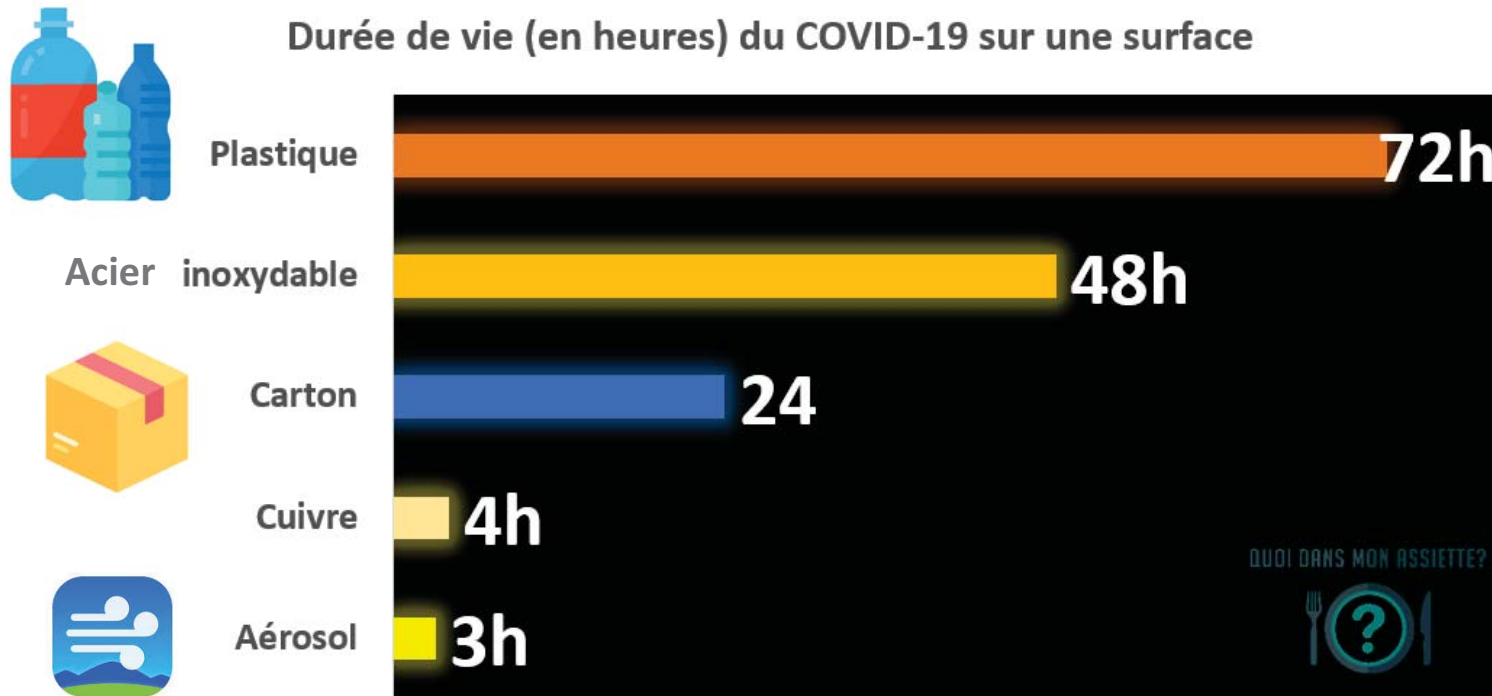
Traduit par

[Suivre @T_Fiolet](#)

QUOI DANS MON ASSIETTE?



COMBIEN DE TEMPS LE SRAS-COV-2 RESTE SUR DES SURFACES ?



C'est une estimation "moyenne" par étude *in vitro*

Van Doremalen et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. NEJM

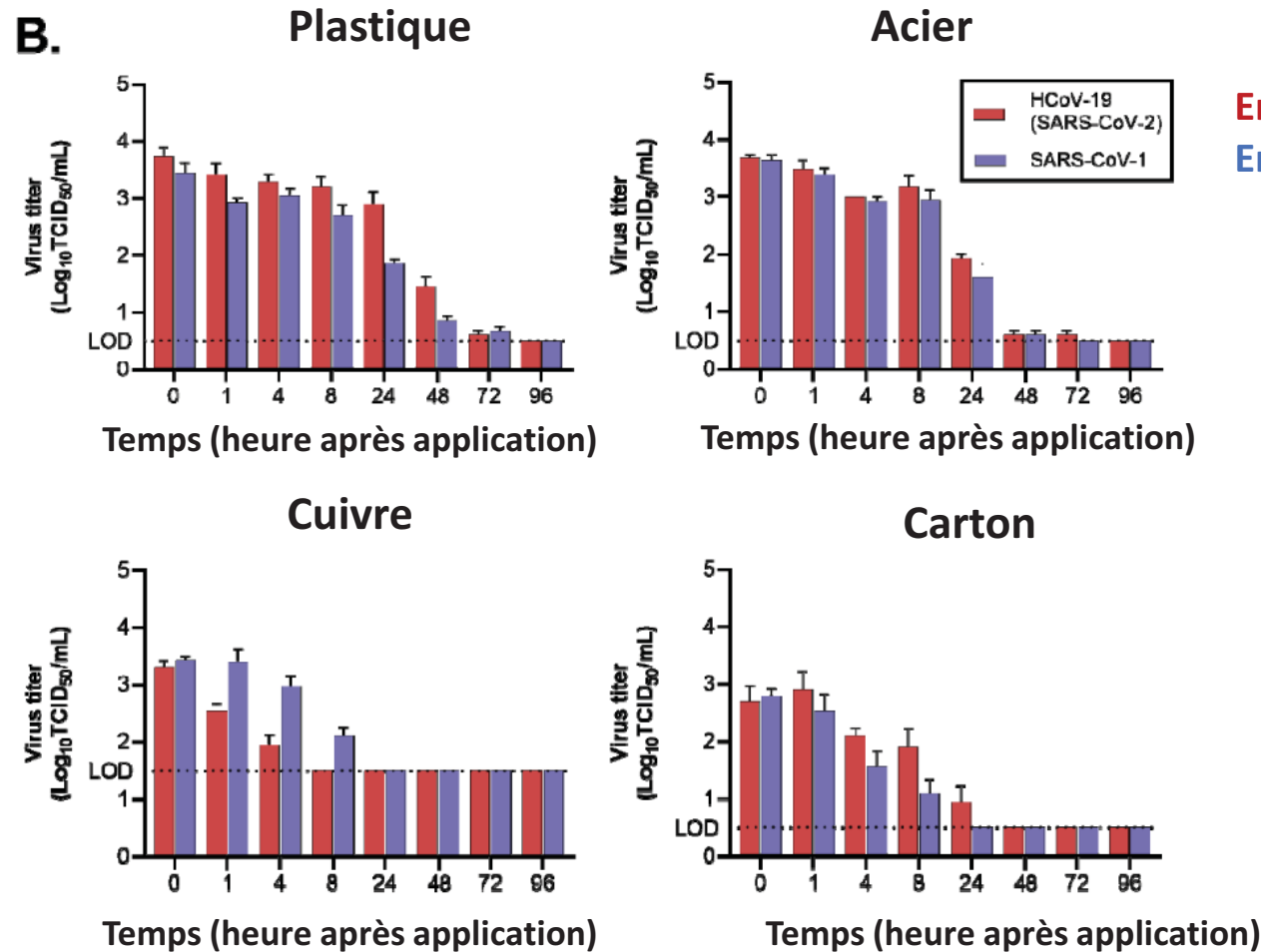
CORRESPONDENCE

Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2
as Compared with SARS-CoV-1

On ne sait pas avec certitude combien de temps le virus responsable de la COVID-19 survit sur les surfaces mais il semble se comporter comme les autres coronavirus. Les études préliminaires tendent à montrer que les coronavirus peuvent **persister sur les surfaces quelques heures à plusieurs jours**. Ceci dépend de différents paramètres (ex. le type de surface, la température ou l'humidité ambiante)

COMBIEN DE TEMPS LE SRAS-COV-2 RESTE SUR DES SURFACES ?

olution de la TCID₅₀/mL = 50% de dose infectieuse sur culture tissulaire au cours du te



En rouge : SARS-CoV-2 (nouveau coronavirus de 2019)
En bleu : SARS-CoV-1 (2002)

Dans tous les cas, la présence du SRAS-CoV-2 décroît au cours du temps sur une surface inerte

COMMENT SE TRANSMET LE COVID-19 ?

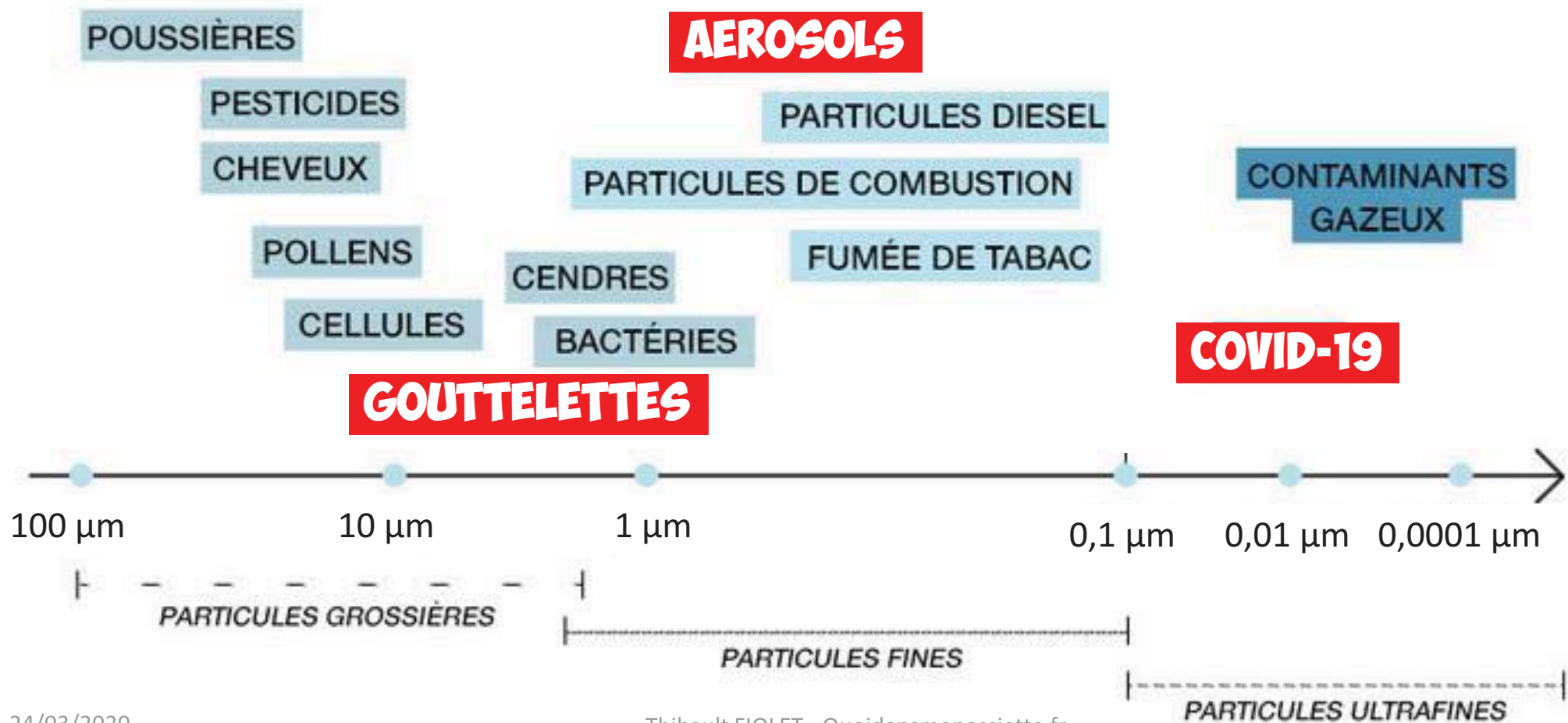
Les particules virales sont de tailles nanométriques

Le coronavirus peut potentiellement être transmis par :

Des **grosses gouttelettes** (>5 μm de diamètre), elles se déposent rapidement sur les surfaces

Inoculation manuelle/directe

Des **aérosols** (= des petites gouttelettes de <5 μm de diamètre) qui restent dans l'air pendant des périodes prolongées



QUELS SONT LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION ?



Masque de protection respiratoire FFP Filtering Facepiece

Couche en polypropylène non tissé
Demi masque/complet + dispositif de filtration

filtration entre 80 et 98% des aérosols, particules de
0,3µm de diamètre aérodynamique
Evite l'inhalation d'aérosols contaminés par le porteur

→ Protège le porteur

1 utilisation
Moins de 8h

Norme européenne 89/686/CEE
Equipement de Protection Individuelle EPI

85L/min de débit d'air

Masque chirurgical

3 plis, polypropylène non tissé
Masque

Réduit l'émission de gouttelettes respiratoires par le
porteur
Evite la transmission de gouttelettes de plus de 5µm

→ Protège les autres

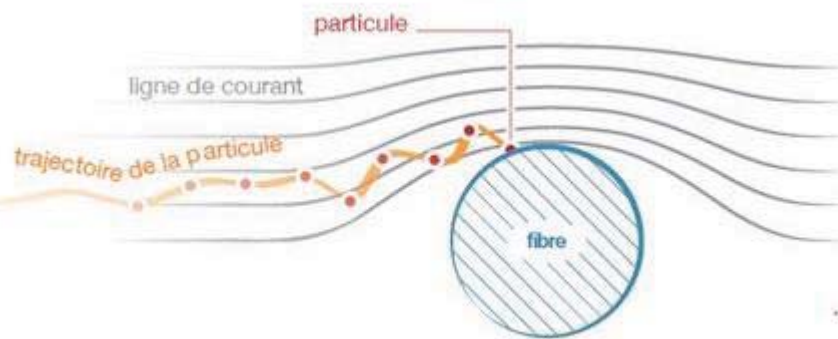
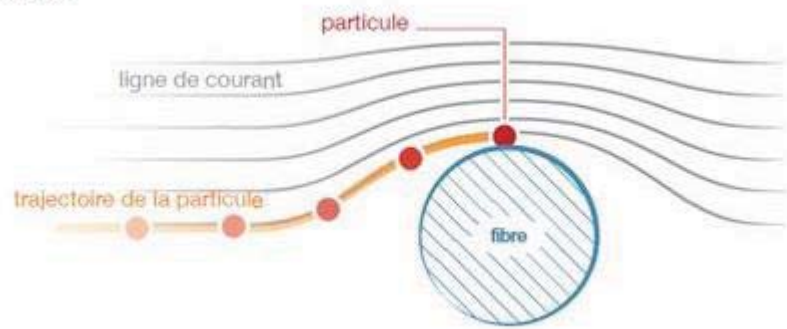
1 utilisation

Dispositif médical

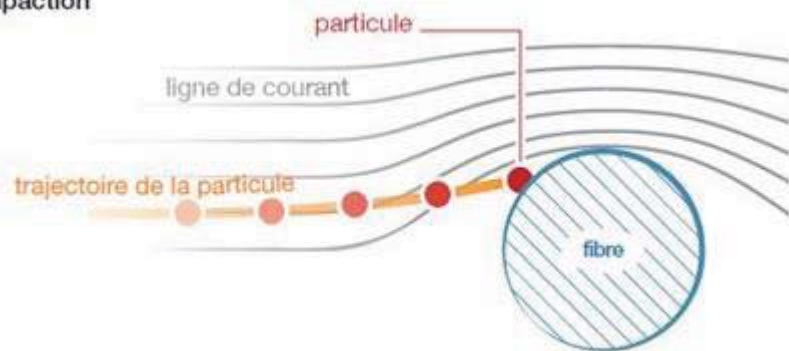
28L/min de débit d'air

MECANISMES DE CAPTURE DES PARTICULES PAR LES MASQUES

interception



impaction



Plusieurs mécanismes de filtration sont impliqués ([Source](#)) :

- La **diffusion brownienne** : les aérosols sont en suspension dans l'air avec une trajectoire brownienne. Elle peut entrer en contact avec le filtre et y adhérer par force de Van der Waals (force d'attraction intermoléculaire) ça filtre surtout les plus petites particules de $<0,1\mu\text{m}$
- **L'interception directe** : quand une particule est proche du filtre à une distance inférieure au rayon de la particule, elle est interceptée par force de Van der Waals. Ce mécanisme capture les particules au diamètre supérieur à $0,1\mu\text{m}$
- **Les forces électrostatiques** font dévier les aérosols viraux de leur trajectoire et les attire vers la fibre où ils y adhéreront
- Les grosses gouttelettes ($>1\mu\text{m}$) peuvent entrer directement en contact avec les fibres du filtre (**impaction inertielle**)

COMMENT SE PROTEGER DU COVID-19 ?



ur tous

Se **laver les mains** à l'eau savonneuse ou à la solution hydroalcoolique

Maintenir une **distance d'au moins 1m** avec les malades (surtout ceux qui toussent)

Eviter de se toucher les yeux, la bouche, le nez

Se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter

Eternuer dans son coude

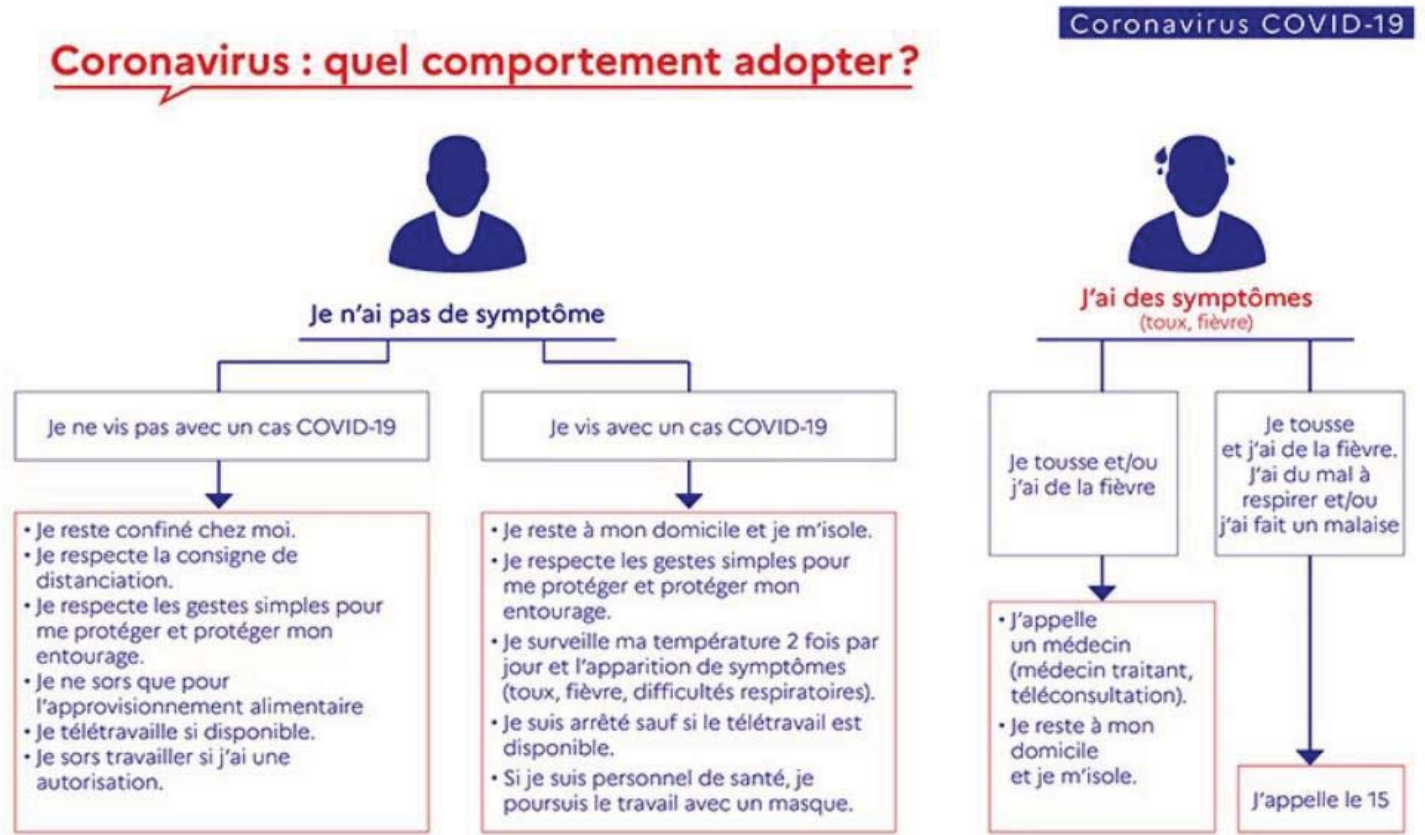
Les consignes varient rapidement selon l'évolution de la situation

S'informer de la situation sur les sites de Sante Publique France et du ministère de la Santé et du gouvernement sur ce lien ci-dessous :

<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>

QUEL COMPORTEMENT ADOPTER ?

Consignes au
03/2020 à 12h06



Pour plus d'information concernant le coronavirus COVID-19
je peux consulter le site « www.gouvernement.fr/info-coronavirus » ou appeler le numéro vert 0800 130 000

COVID-19 Il existe des gestes simples pour vous protéger et protéger votre entourage



Se laver les
mains très
régulièrement



Tousser ou
éternuer dans
son coude
ou dans un
mouchoir



Utiliser des
mouchoirs à
usage unique



Saluer sans
se serrer
la main,
éviter les
embrassades

EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

IL N'EXISTE PAS DE TRAITEMENTS SPECIFIQUES DU COVID-19

Pour le moment, on ne traite que les symptômes (fièvre, toux, problèmes respiratoires avec la ventilation mécanique par exemple)

Rien ne prouve que les médicaments actuels permettent de prévenir ou de guérir la maladie

Antibiotiques sont utiles contre les co-infections bactériennes mais PAS EFFICACE CONTRE LE COVID-19
Quelques antiviraux (développés contre le SRAS ou MERS ou contre d'autres virus) en phase d'essais cliniques (en test) : ribavirine, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, interféron bêta...

Corticostéroïdes : pas d'effets thérapeutique prouvés

Analyse critique anglaise sur l'essai clinique de Prof. Raoult :

<https://zenodo.org/record/3724167#.XnkZiXJCdPb>

de d'essais cliniques en cours :

<https://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=117&ReturnUrl=~/ListBy.aspx?TypeListing=0>

vacins candidats :

<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>

EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

Pour le moment (20/03/2020), il n'existe pas de données scientifiques permettant d'affirmer que la prise d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) entraîne une aggravation de la maladie.

... based on currently available
... WHO does not recommend against
... of ibuprofen.
... consulting with physicians treating
... patients and are not aware of reports
... of ibuprofen, beyond the
... own side effects that limit its use in
... populations.
... aware of published clinical or
... n-based data on this topic.

Could ibuprofen worsen disease for people with COVID-19?



#coronavirus

18 March 2020

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La AEMPS ▾ Medicamentos de uso humano ▾ Medicamentos veterinarios ▾ Productos sanitarios ▾ Cosméticos y cuid... ▾

Acciones informativas ▾ Industria farmacéutica ▾ Profesional Sanitario ▾ Ciudadanía ▾

La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19



Inicio > Acciones informativas > La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19

EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

	In vitro	In vivo	Essai clinique	Mécanisme d'action
Remdesivir GS5734	+++ Wang	Pas étudié	NCT04252664 NCT04257656 NCT04292730 NCT04292899 NCT04280705 Solidarity trial (WHO); Discovery trial (INSERM)	Interaction avec la polymérase virale
Chloroquine hydrochloride	++ Wang	Pas étudié	NCT04286503	Blocage de la fusion par alcalinisation du lysosome, interaction avec le récepteur ACE2
Hydroxychloroquine Plaquenil	+++ Yao		NCT04261517 Réduction de la charge virale (Gautret)	Similaire à la chloroquine ?
Baviravir/ritonavir	Pas étudié	++ Sur les singes Fuk-Woo Chan	Faible efficacité pour le SARS-CoV-1 (Chu 2004), 1 rapport de cas aux USA Pas de bénéfice (Cao) Solidarity trial (OMS)	Inhibition de la protéase ?

Plutôt que de proposer des composés à partir de zéro qui peuvent prendre des années à se développer et à tester, les chercheurs et les agences de santé publique cherchent à **réutiliser des médicaments déjà approuvés pour d'autres maladies** et connus pour être largement sûrs. Ils ont également testé des médicaments **non approuvés** qui ont donné de **bons résultats dans les études animales avec les deux autres virus mortels, qui causent le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)**.

Les molécules sont en test : interféron bêta, bavirin, fabiravir, favipiravir, oseltamivir, darunavir / cobicistat, interféron, mycophénolate, tocilizumab
www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1

TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 : deux essais cliniques d'ampleur

DISCOVERY TRIAL

Projet européen qui va évaluer 4 stratégies thérapeutiques (attribuées aléatoirement) :

- soins standards
- soins standards + remdesivir,
- soins standards + lopinavir /ritonavir,
- soins standards + lopinavir, ritonavir + interféron beta
- soins standards + hydroxy-chloroquine.

Essai Randomisé Contrôlé

Mais pas en double aveugle

1000 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume uni, l'Allemagne et l'Espagne

https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737/#_ftn1

SOLIDARITY TRIAL

Projet international qui va évaluer 4 stratégies thérapeutiques (attribuées aléatoirement) :

- soins standards
- soins standards + remdesivir,
- soins standards + lopinavir /ritonavir,
- soins standards + lopinavir, ritonavir + interféron beta
- soins standards + hydroxy-chloroquine.

Essai Randomisé Contrôlé

Mais pas en double aveugle

Inclus l'Argentine, le Bahreine, la France, le Canada, L'Iran, la Norvège, l'Afrique du Sud, l'Espagne, la Suisse et la Thaïlande

<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>

<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>



TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Hydroxychloroquine ?

clinique français ([Gautret 2020](#)) : 26 patients dans le groupe traitement + 16 témoins

abandons dans le groupe traitement (3 pour soins intensifs, 1 pour nausées, 1 a quitté l'hôpital et 1 décès

au final, il reste 15 hommes et 21 femmes dont 6 cas asymptomatiques, 22 avec des symptômes des voies respiratoires supérieures

Traitement : 200mg de sulfate d'hydroxychloroquine 3x/j ou

hydroxychloroquine +500mg d'azithromycine

évaluation de la charge virale sur des échantillons nasopharyngés

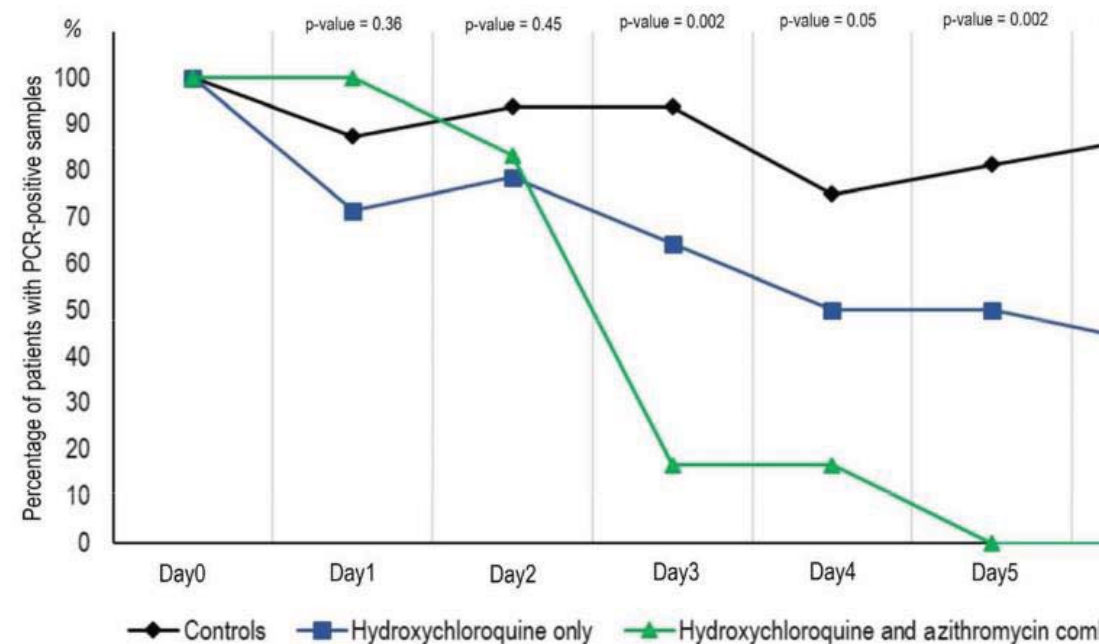
par RT-PCR en temps réel

un jour après l'inclusion : **70% des cas du groupe**

traitement étaient négatifs à la PCR vs 12,5% dans le groupe

témoins (p=0,001)

est-ce un effet positif de l'hydroxychloroquine ?



Limites :

étude de très petite taille, pas de randomisation, pas de double aveugle

abandons importants dans le groupe de traitement → Biais d'attrition (Cette perte peut biaiser quant ces exclusions

ne sont pas strictement au hasard mais avec une probabilité dépendant du traitement reçu et/ou de l'évolution du patient

risque d'interaction entre l'azithromycine et l'hydroxychloroquine ?

TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Hydroxychloroquine ?

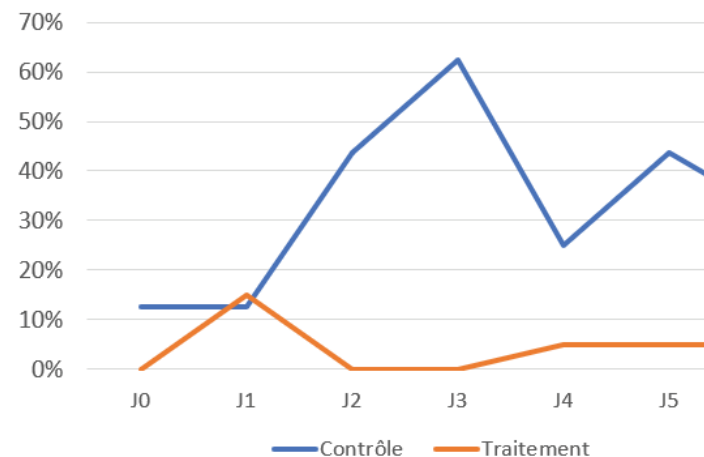
es :

proportion de données manquantes dans le groupe contrôle est importante (50% certains jours). Si on recalculé les proportions de patients avec une PCR positive (positif au test) en excluant les valeurs manquantes, on a quand même une petite différence

protocole évoque un **suivi de 14 jours** mais les résultats ne sont présentés que sur **6 jours : données non publiées**

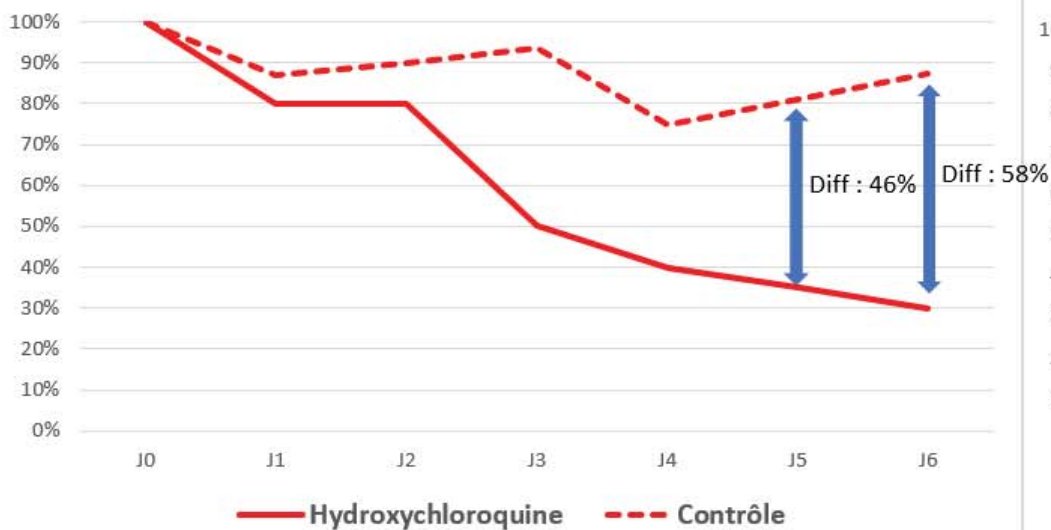
de même, le protocole évoque l'étude de la fièvre, la capacité respiratoire des patients comme 2nd critères de jugement (outcome) : **non publié**

Proportion de valeurs manquantes dans le groupe contrôle vs traitement

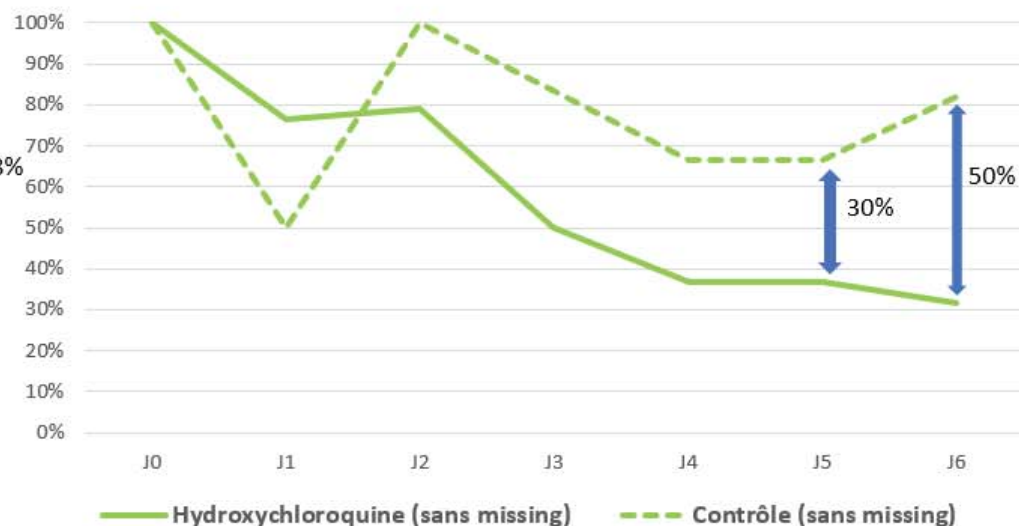


Thibault FIOLET - Quidansmonassiette.fr

Pourcentage de patients avec PCR positives
Avec imputation des valeurs manquantes (publication)



Pourcentage de patients avec PCR positives
Exclusion des valeurs manquantes



TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Tocilizumab ?

clinique en Chine ([Xu](#)) : 21 patients avec symptômes sévères d'âge
en 56,8 ans (18 hommes et 3 femmes)

traitement : lopinavir, methylprednisolone + **tocilizumab**

, la fièvre a diminué

5% (15 cas) ont diminué leur apport en oxygène

le nombre de lymphocytes, qui a diminué chez 85,0% des patients (17/20)

avant, est revenu à la normale chez 52,6% des patients (10/19)

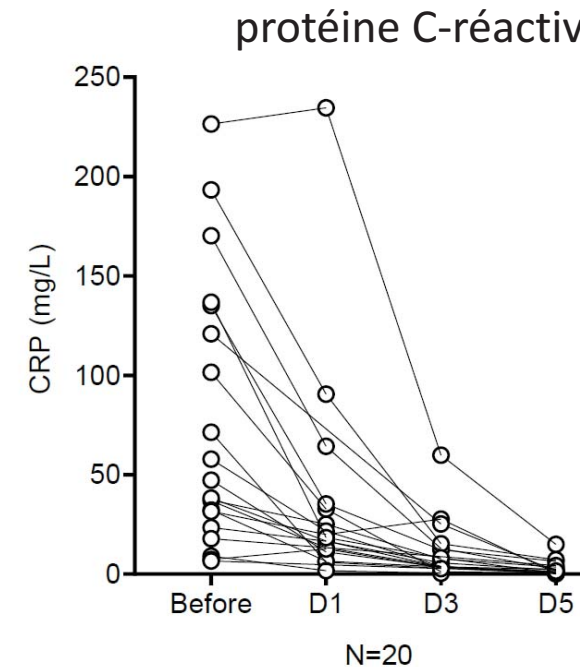
la protéine C-réactive anormalement élevée a diminué de manière
significative chez 84,2% des patients (16/19).

pas d'effets indésirables

au final, 19 patients (90,5%) ont quitté l'hôpital

es :

de très petite taille, pas de randomisation, pas de double aveugle, PAS DE TRAITEMENT CONTRÔLE, pas de tests
statistiques précisés, pas de mesure de la charge virale à différents jours



Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu^{1,*}, Mingfeng Han^{2,#}, Tiantian Li¹, Wei Sun², Dongsheng Wang¹, Binqing Fu³,
Zhou^{3,4}, Xiaohu Zheng^{3,4}, Yun Yang⁵, Xiuyong Li⁶, Xiaohua Zhang², Aijun Pan⁵, Haiming

TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Lopinavir-Ritonavir ?

essai clinique sur l'Homme (28 jours, n=199 participants)
 des antiviraux **Lopinavir-Ritonavir** (inhibiteur de
 l'enzyme) : **PAS DE BENEFICE**

différence pour le délai d'amélioration clinique
 médian d'amélioration clinique :

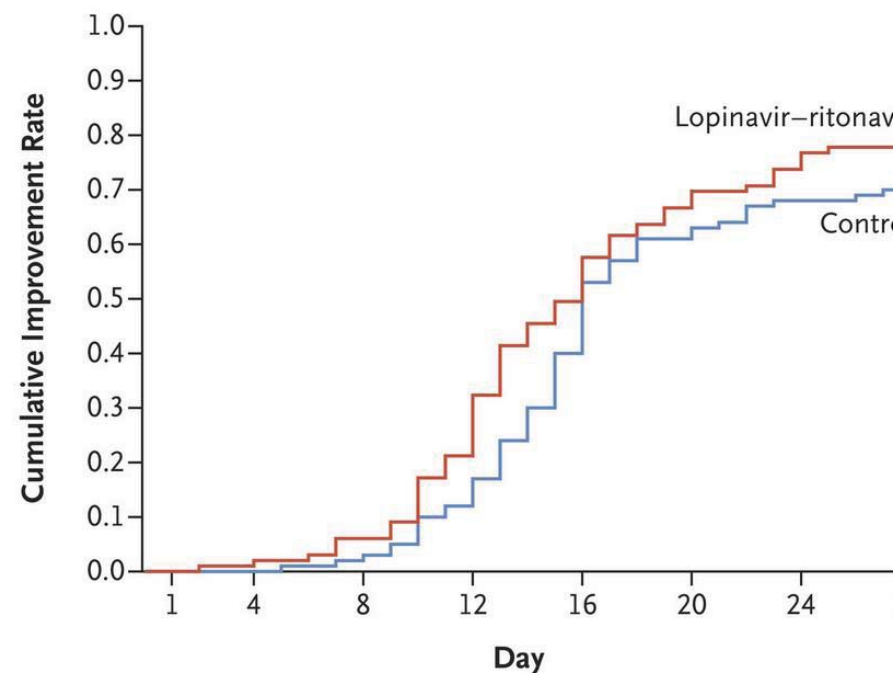
groupe = 16 jours

groupe = 16 jours

Risque Relatif = 1.31 [0.95-1.85]

pas de différence significative

mortalité à 28 jours était similaire des les 2 groupes (19,2%
 vs 25,0%)



No. at Risk								
Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	
Control	100	100	98	88	60	39	32	

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

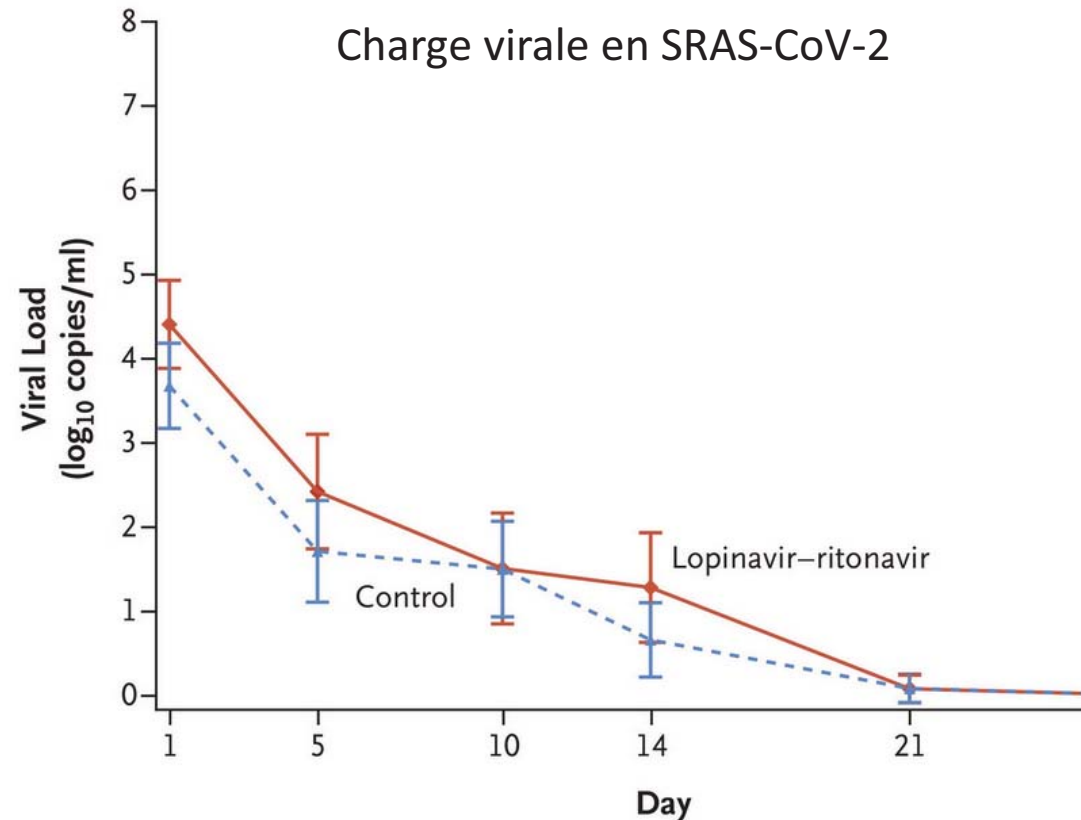
of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured_home#.XnKZj3aar6I.twitter

TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Lopinavir-Ritonavir ?

as de différence de la charge virale dans
s prélèvements de gorge au cours du
emps entre les deux groupes

es événements indésirables gastro-intestinaux
aient plus fréquents dans le groupe lopinavir –
onavir, mais les événements indésirables graves
aient plus fréquents dans le groupe soins
andard



es :

s de double aveugle

patients ont quitté l'essai (3 décès et 2 refus de prescription du médecin) → Biais d'attrition mais les auteurs ont fait
analyses en intention de traiter. L'intention de traiter (ITT) est une analyse des participants à un essai clinique, basée s
groupe auquel ils ont été initialement affectés et non sur le traitement qu'ils ont finalement reçu.

Un VACCIN CONTRE LE COVID-19 ?

titut National des allergies et des Maladies infectieuses (NIAID), qui fait partie des Instituts Américains de Santé (NIH) a financé la phase 1 d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 aux Etats-Unis. L'essai ouvert inclut 45 volontaires adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans sur environ 6 semaines.

Le groupe d'étude évalue différentes doses du vaccin expérimental pour la sécurité et sa capacité à induire une réponse immunitaire chez les participants.

Le vaccin est appelé ARNm-1273 et a été développé par des scientifiques du NIAID et leurs collaborateurs de l'entreprise de biotechnologie Moderna, Inc., basée à Cambridge, Massachusetts.

D'autres vaccins sont également en développement :

au Royaume-Uni à Oxford : ChAdOx1

en Allemagne avec l'entreprise CureVac

en Chine : pas de données claires

<https://www.theguardian.com/society/2020/mar/19/uk-drive-develop-coronavirus-vaccine-science>

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?



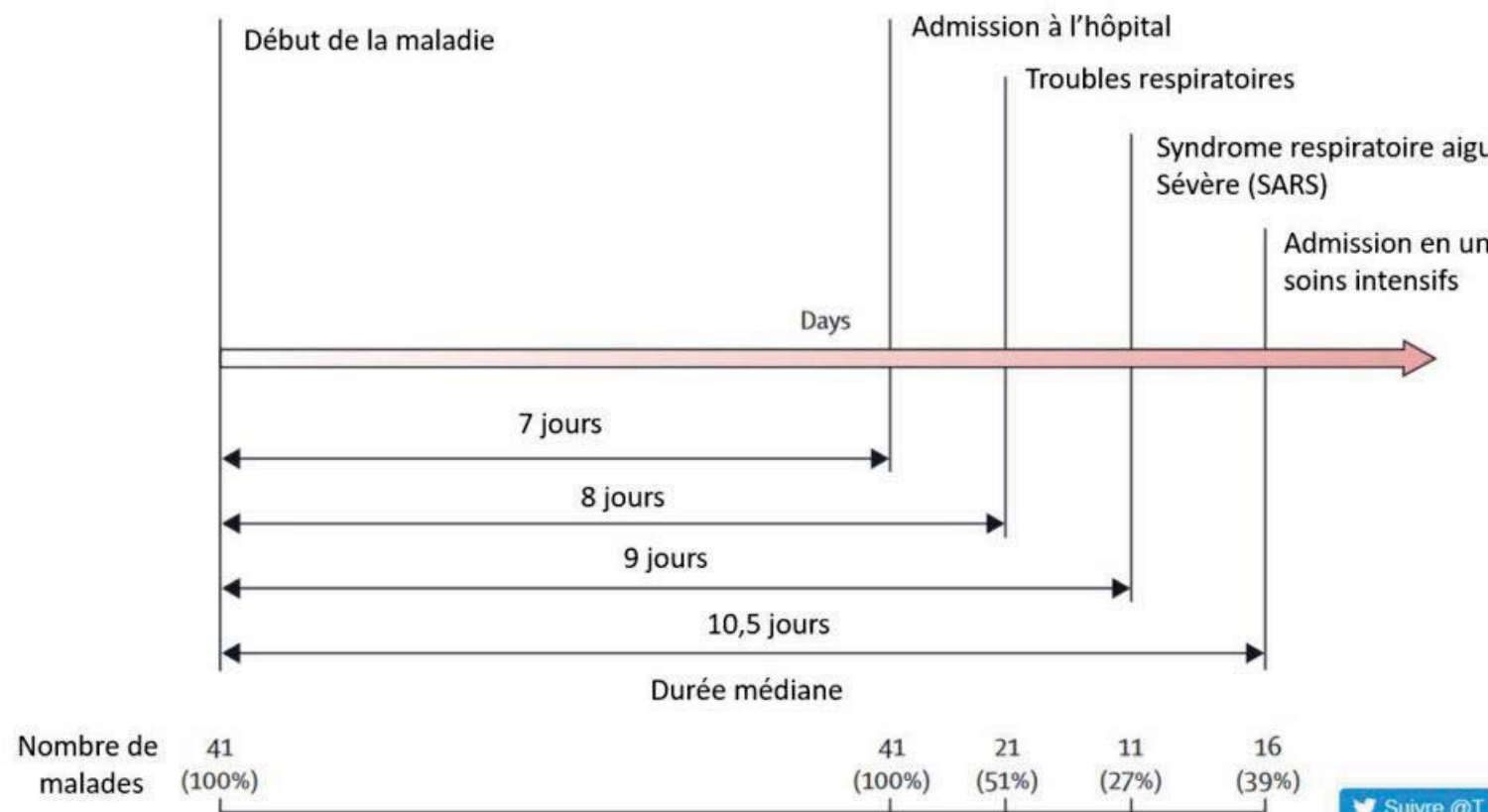
Données cliniques (rapports de cas)

symptômes

Période de latence : durée entre l'infection et le début de la période infectieuse

Période d'incubation : temps entre l'infection et l'apparition des symptômes

Période d'infectiosité : période durant laquelle une personne infectée peut en contaminer une autre



Adapté de Chaolin Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 24 Janvier 2020

[Suivre @T](#)

Quoidansmonassiette.fr

COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?

Données populationnelles : indicateurs épidémiologiques descriptifs



Nombre de cas, de décès, de guéris (prévalence)

Nombre de nouveaux cas (incidence)



Taux de létalité (*Case Fatality Ratio CFR*) = Nombre de décès/nombre de cas



Taux d'attaque = Nombre de cas / Population exposée



Intervalle de génération = temps moyen qui sépare l'infection d'une personne de celle de ses descendants directs dans une chaîne de transmission



Taux de reproduction de base R_0 = Nombre d'individus infectés par une personne infectieuse placée dans une population d'individus susceptibles



COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?

La dynamique d'une maladie transmissible résulte :

Taux de reproduction $R_0 = p \times c \times D$

p proba de transmission de l'infection au cours d'un contact

c nombre moyen de contacts d'un individu par unité de temps

D durée moyenne de la phase infectieuse

Si $R_0 > 1$: il y a épidémie

Si $R_0 < 1$: l'épidémie va s'arrêter

Intervalle de génération = évalue la rapidité de survenue des cas résultant du contact avec une personne infectieuse

Les mesures de distanciation diminuent le nombre de contacts c

Le port d'un masque, le lavage de mains, ne pas se toucher le visage diminue la probabilité de transmission p

COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?



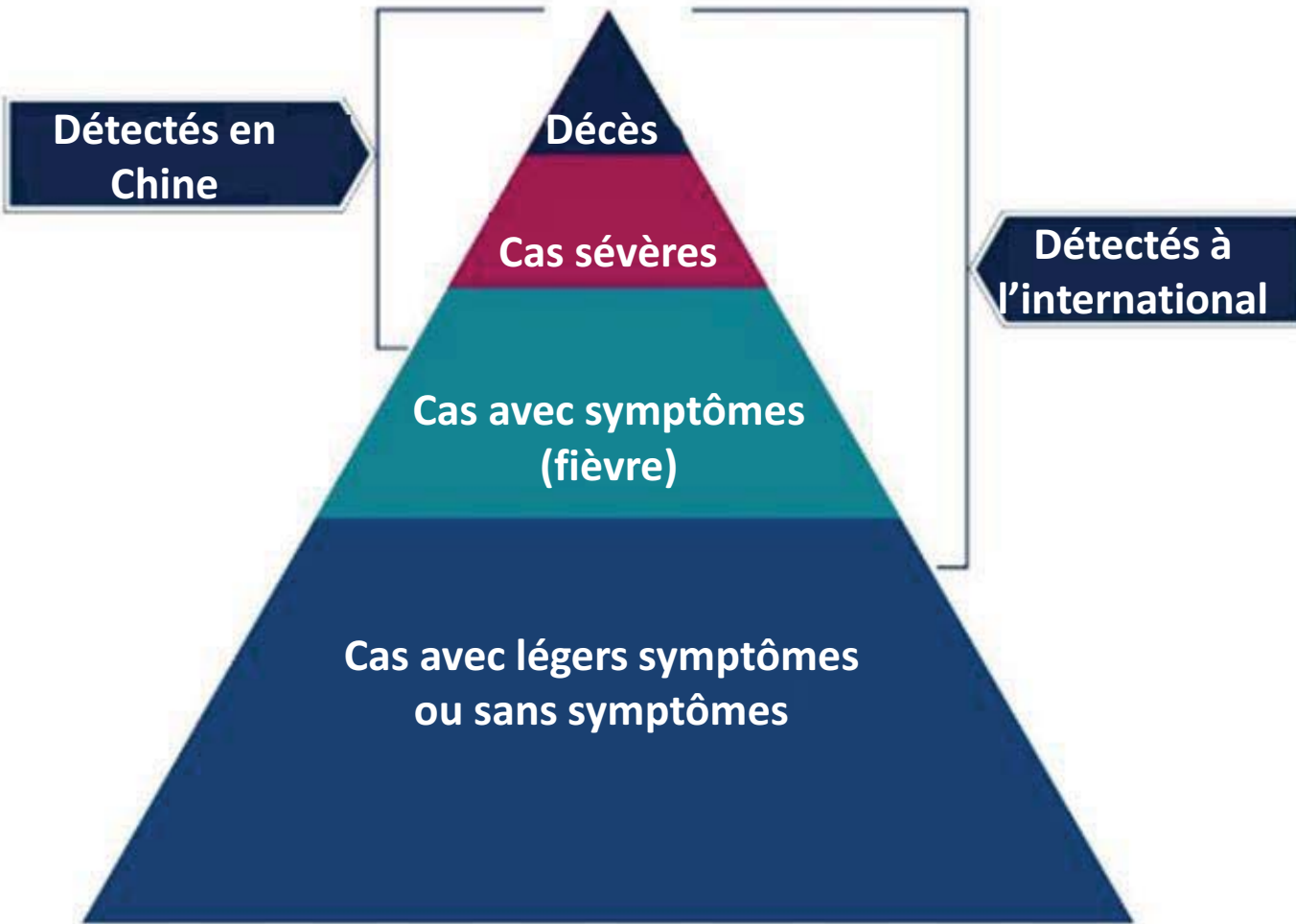
Les indicateurs épidémiologiques ne sont pas des mesures exactes

Les indicateurs épidémiologiques évoluent au cours du **temps** tant que l'épidémie n'est pas terminée.

Ils sont également spécifiques

Des caractéristiques d'une **population** (âge, répartition sexe, susceptibilité génétique...)
d'une **région/d'un pays** (qualité du système de santé, mesures d'intervention, accès aux soins, nombre de lits dans les hôpitaux, nombre de médecins, conditions météo pour les maladies vectorielles...)

LE NOMBRE DE PERSONNES INFECTÉES : LA REELLE INCONNUE



En particulier en début d'épidémie, la plupart des cas sans symptômes ou légers ne sont pas identifiés

→ sous-estimation du nombre de cas

COMMENT CALCULER LE TAUX DE LETALITE ?

taux de létalité est un indicateur (parmi d'autres) de la sévérité de l'épidémie

CALCUL

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès au jour } j}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès à } j}{\text{nombre de décès+guéris au jour } j}$$

Ajusté sur le délai D

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès cumulés de } j \text{ à } j+D}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

$$\text{ou } CFR = \frac{\text{nombre de décès à } j+D}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

Analyse de survie à partir de données individuelle détaillées sur le temps écoulé entre le début de la maladie et la survenue du décès

LIMITES, INCERTITUDES

Sous-estime le nombre de cas (cas asymptomatiques et légers non détectés)

Hypothèse : tous les cas se guériront

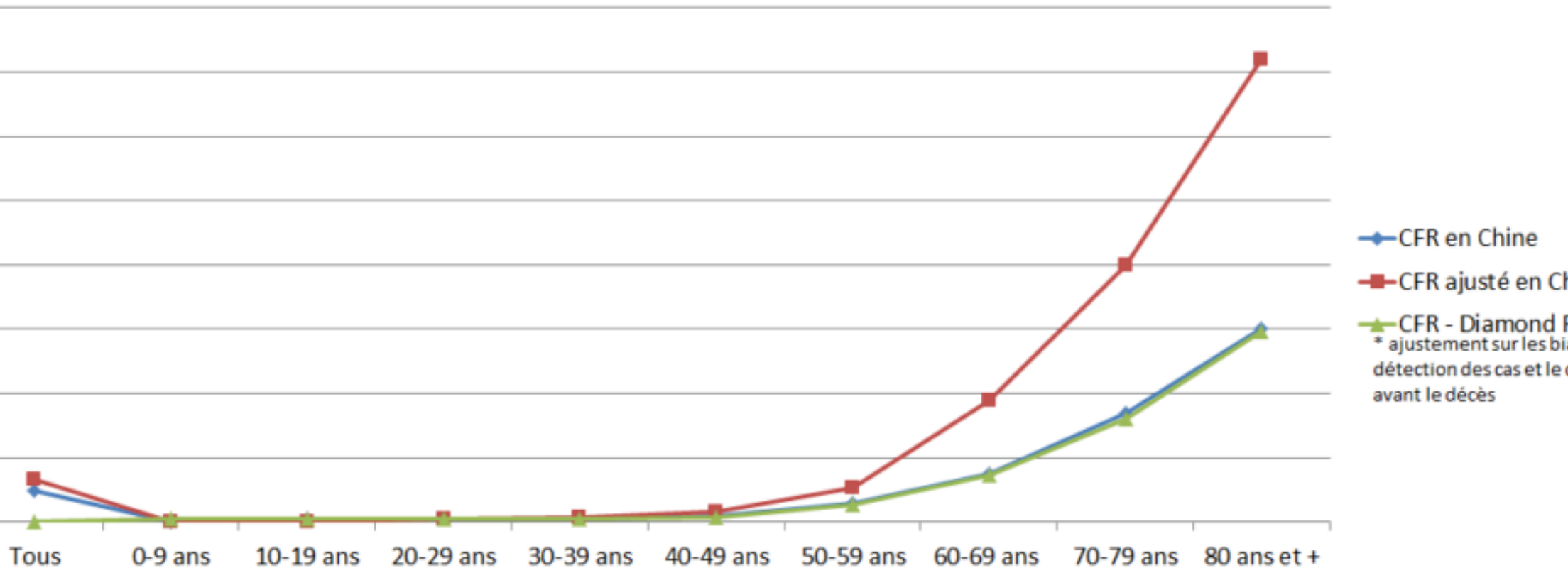
Hypothèse : le délai entre la survenue de la maladie et le décès est le même que celui entre la maladie et la guérison

Prend en compte le **temps de latence D** entre le début des **symptômes et le décès**

Problème : la disponibilité de ces données

Exemple de différence de calculs du taux de létalité en Chine

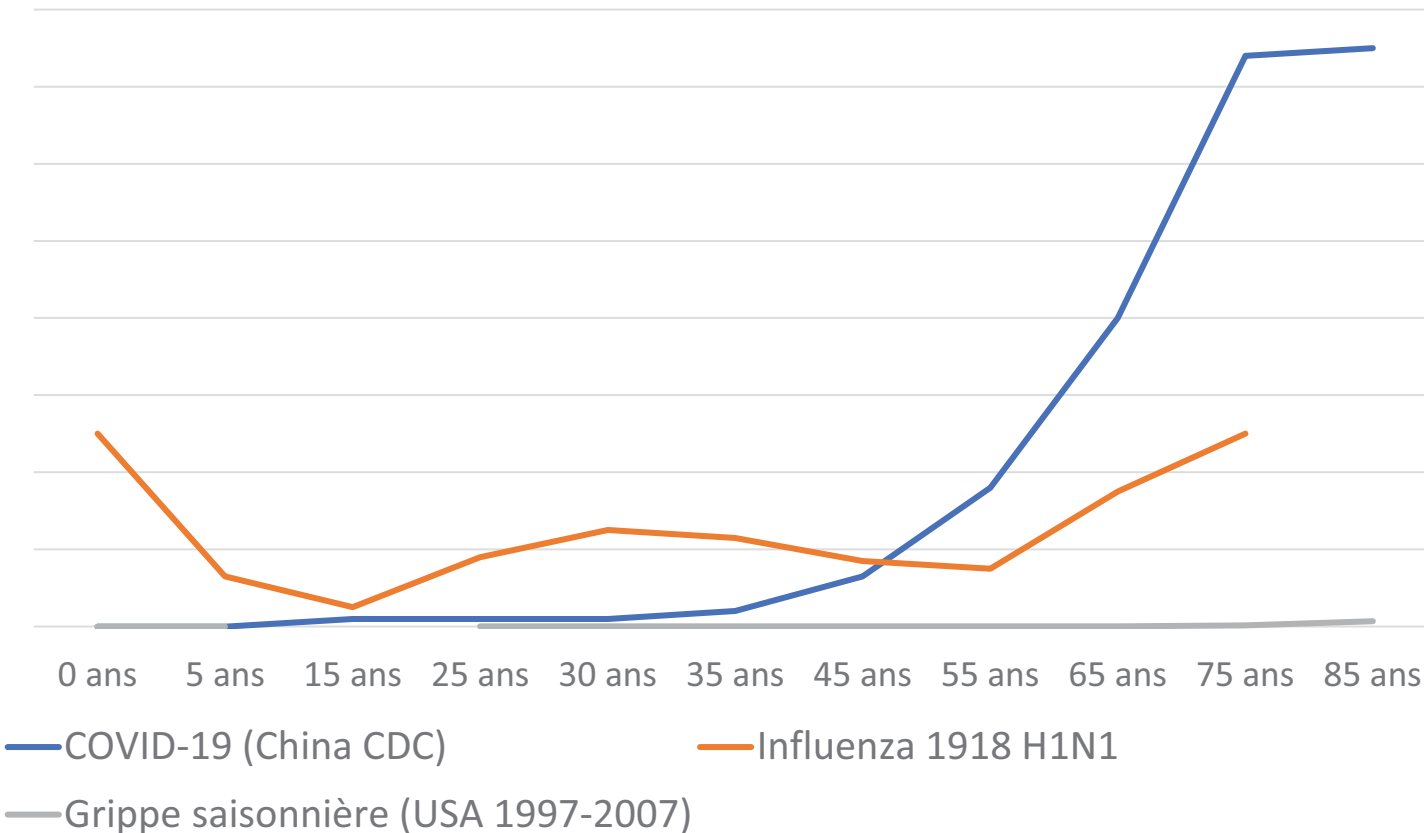
Taux de létalité par âge (Case Fatality Ratio CFR) - 1er janvier au 15 février



→ Les personnes âgées sont à risque

Taux de létalité du COVID-19 vs grippe selon l'âge

Létalité (Fatal Case Rate) selon l'âge du COVID-19 vs Influenza



Stats provisoires pour le COVID-19

- L'épidémie continue d'évoluer
- La détection des cas légers/asymptomatiques est sous-estimée
- En 1918 : il n'y avait pas de traitement contre les co-infections bactériennes (vaccination et antibiotiques contre les pneumocoques)

acy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstein E. Age- and sex-related risk factors for influenza-associated mortality in the United States between 1997-2007. Am J Epidemiol 2009;169(2):156-167. doi:10.1093/aje/kwt235

ECDC Weekly Report : COVID-19

Influenza 1918 : https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-0979_article

LES PERSONNES A RISQUE

Comorbidité	Taux de létalité
Hypertension	6%
Diabètes	7,3%
Maladies cardiovasculaires	10,5%
Maladies chroniques respiratoires	6,3%
Cancer	5,6%
Aucune	0,9%

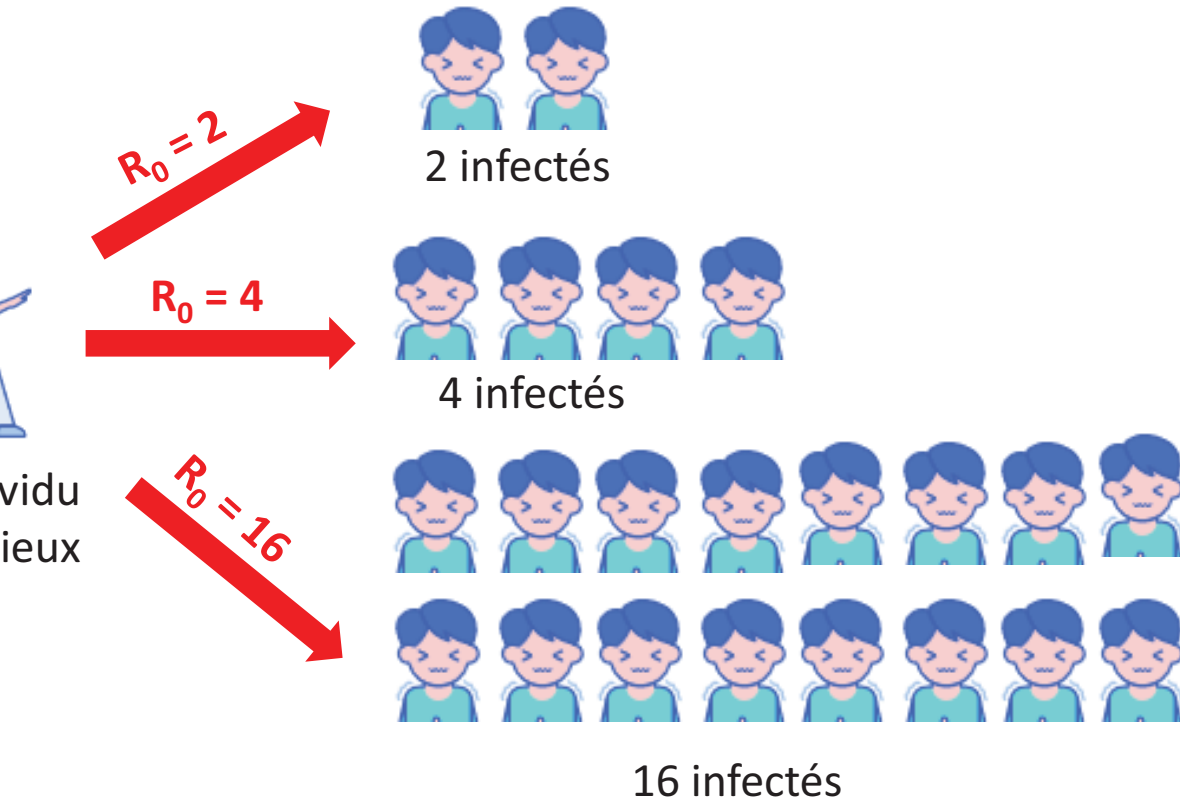
PERSONNES A RISQUE

les personnes âgées et les personnes déjà atteintes d'autres maladies (comme l'hypertension artérielle, les maladies pulmonaires, le cancer, le diabète ou les cardiopathies) semblent être gravement atteintes plus souvent que les autres.

Immunodéprimés, asthmatiques : pas de données

TAUX DE REPRODUCTION DE BASE

Nombre d'individus infectés par une personne infectieuse placée dans une population d'individus susceptibles
 → c'est un SEUIL. S'il est supérieur à 1, il y a risque d'épidémie



AGENTS INFECTIEUX	TAUX DE REPRODUCTION DE BASE R_0	LETA
2019-NCOV	1,4-5,5	2-4
SARS	1,1-4,2	9,6
MERS	0,5 -1	34
ROUGEOLE	12-18	0,1 –
RUBEOLE	6-7	0-5
POLIO	2-4 ou 8-14	5-1
GRIPPE	2-4	0,1 –
VARIOLE	5-7	1 - 3
EBOLA	1-4	50% 90%
H1N1	1-2	0,7

DMS, ECDC, Van Kerkhove 2015, Guerra

gh Lefebvre CD et al. Dissecting the indirect effects caused by vaccines

basic elements. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2142-2157

Philippe FIOLET - Quoidansmonassiette.fr

TAUX DE REPRODUCTION DE BASE

Limites d'interprétation du R_0

Pour un même agent infectieux donné, la littérature scientifique peut présenter de nombreuses valeurs différentes.

Le taux de reproduction de base peut varier au cours du temps et dans l'espace si le taux d'interaction humain-humain et humain-agent infectieux varie (même si l'infectiosité d'un agent pathogène et la durée de contagiosité sont constants).

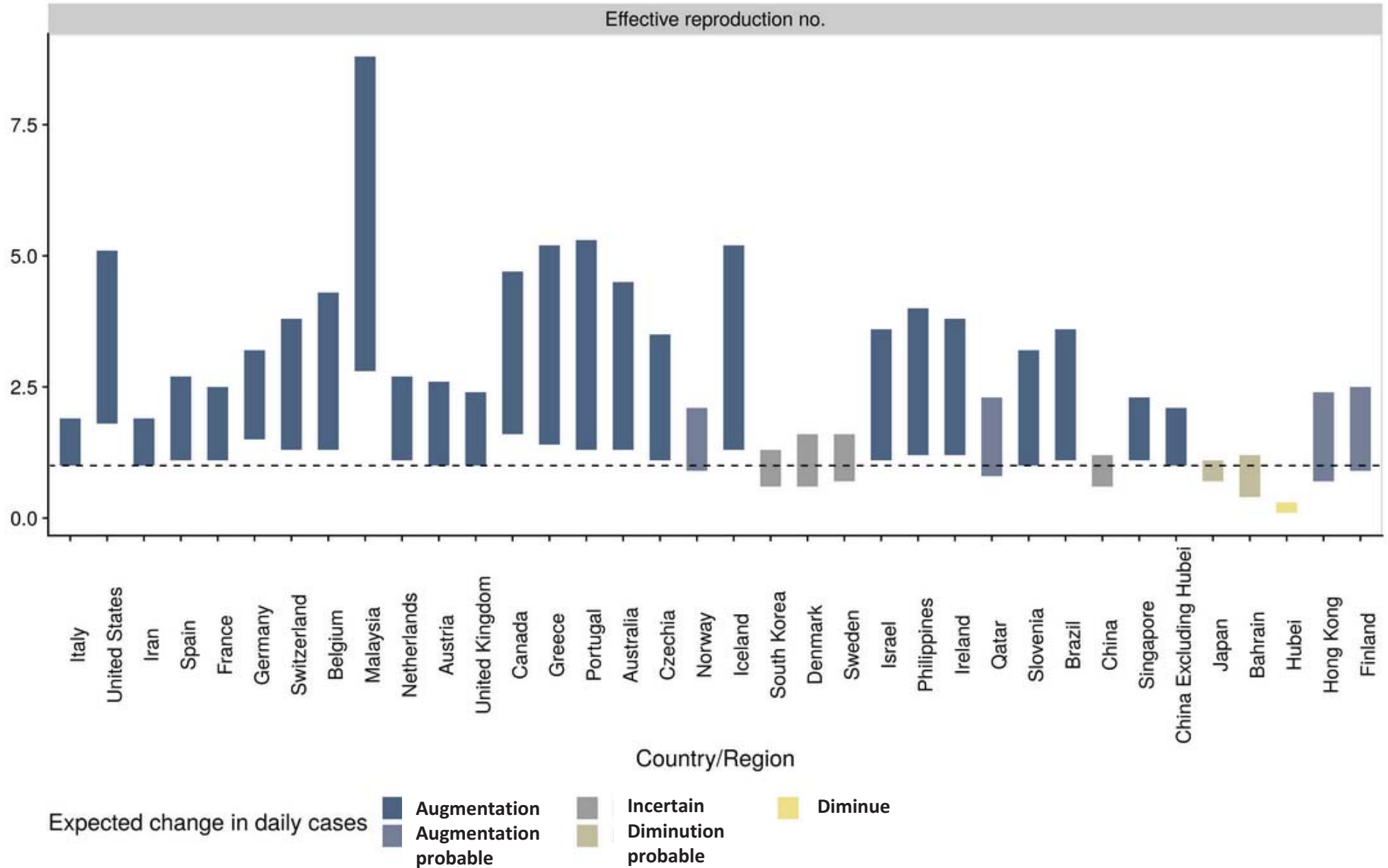
R_0 est dépendant d'une région et d'une période par rapport à la densité de population en région urbaine vs rurale, de l'organisation sociale ou la saisonnalité (pour les infections à moustiques). Le R_0 de la rougeole varie de 12 à 18 dans ces 18 études ([Delamater, 2019](#))

R_0 est presque toujours estimé rétrospectivement à partir de données séro-épidémiologiques ou en utilisant des modèles mathématiques théoriques.

R_0 est une estimation de la contagiosité qui est fonction du **comportement humain et des caractéristiques biologiques** des agents pathogènes. R_0 n'est pas une mesure de la gravité d'une maladie infectieuse ou de la capacité de propagation d'un pathogène à travers une population.

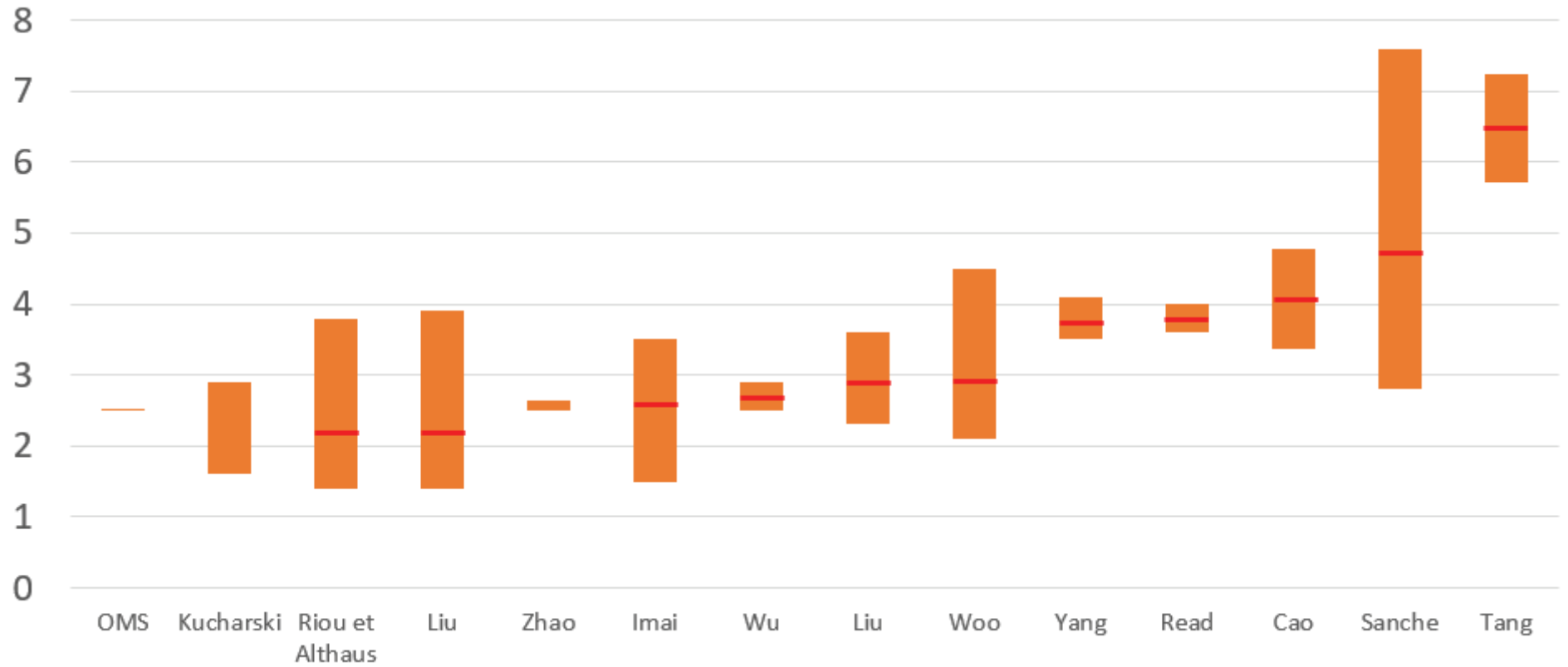
R₀ dans le monde

RO = 2
(OM)

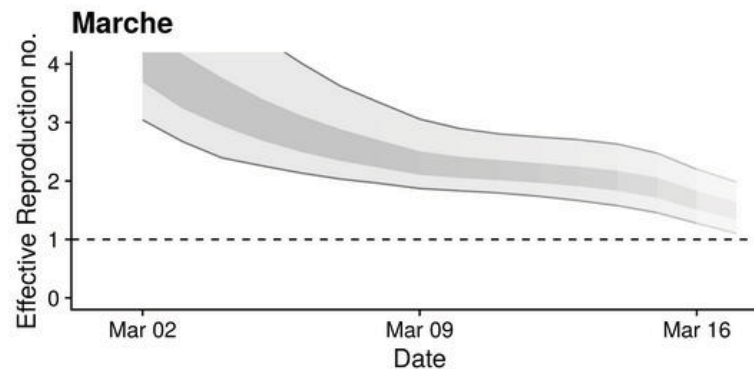
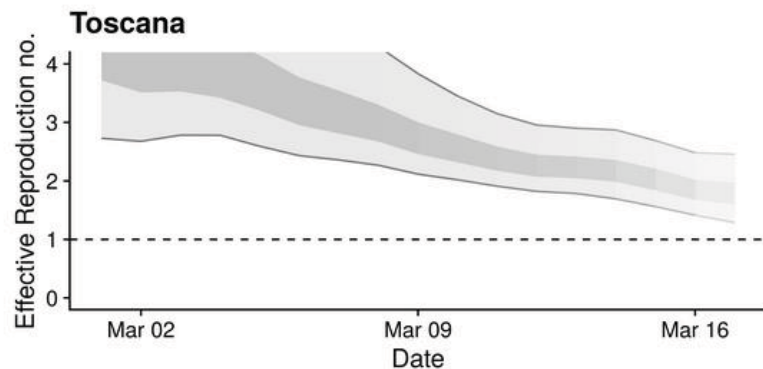
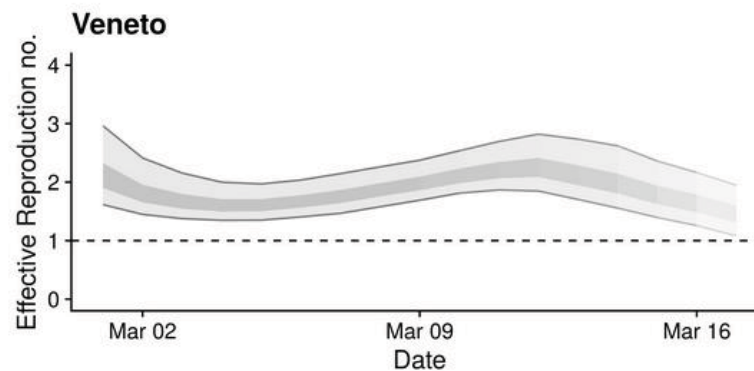
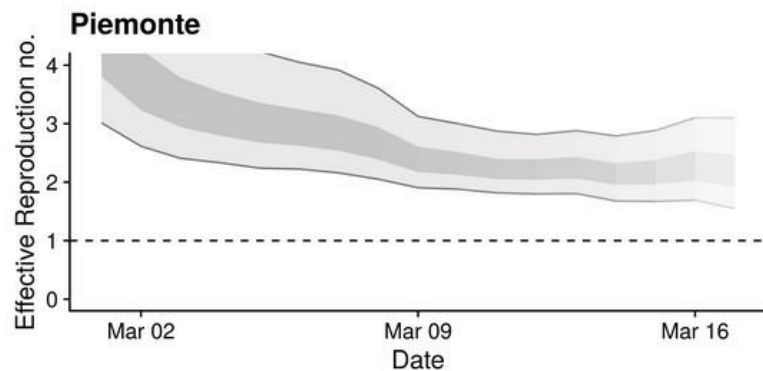
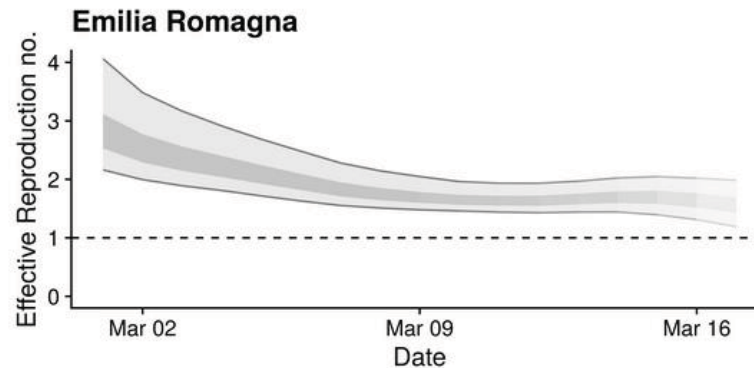
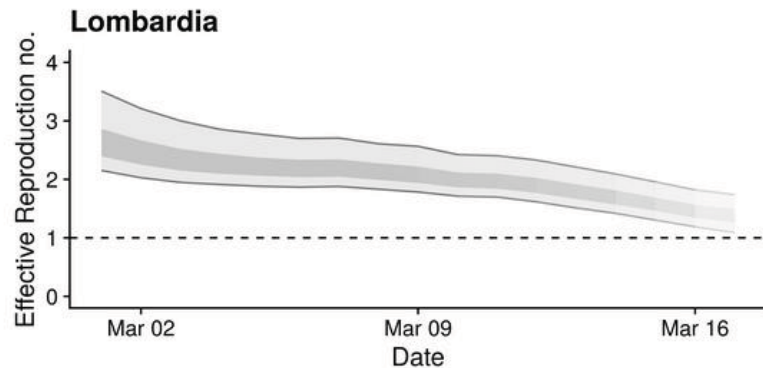


R₀ en Chine

**RO = 2-2
(OMS)**



R₀ en Italie



RO ENTRE 2

COMMENT MODELISER UNE EPIDEMIE ?

Un modèle est une représentation limitée et simplifiée d'une réalité, un modèle n'est PAS cette réalité. "Tous les modèles sont faux, certains sont utiles"

Le modèle le plus simple est le modèle SIR
développé par Kermack et McKendrick en 1927

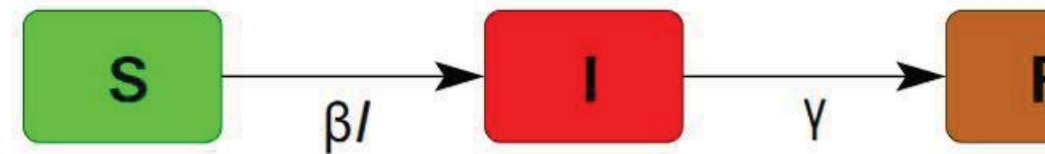
C'est un modèle déterministe. Il est caractérisé
par 3 populations d'individus :

pour Sains/susceptibles d'être infectés

pour Infectés

les personnes Rétablies (Recovered =
guéries). Les personnes rétablies ne peuvent
plus être ré-infectées (elles sont immunisées)

Modèle SIR



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS & S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & R(0) = R_0 \end{cases}$$

COMMENT MODELISER UNE EPIDEMIE ?

une de ces 3 populations est variable au cours du temps :
 t un modèle avec des variables dépendantes du temps
 (t) et R(t)

thèse ici : effectif de la population totale P constant
 $S(t) + I(t) + R(t) = P$

ystème peut être représenté par des compartiments
 sés par des flux entrants et sortants

correspond au flux d'individus sortants du groupe S Sains
 venant I Infectés

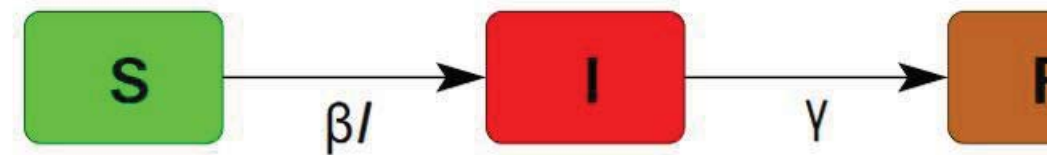
ux de transmission = force d'infection, probabilité de
 mission/contact

ux de guérison

= durée d'infection

ombre de contacts/unité de temps

Modèle SIR



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS & S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & R(0) = R_0 \end{cases}$$

$$R_0 = \beta c D$$

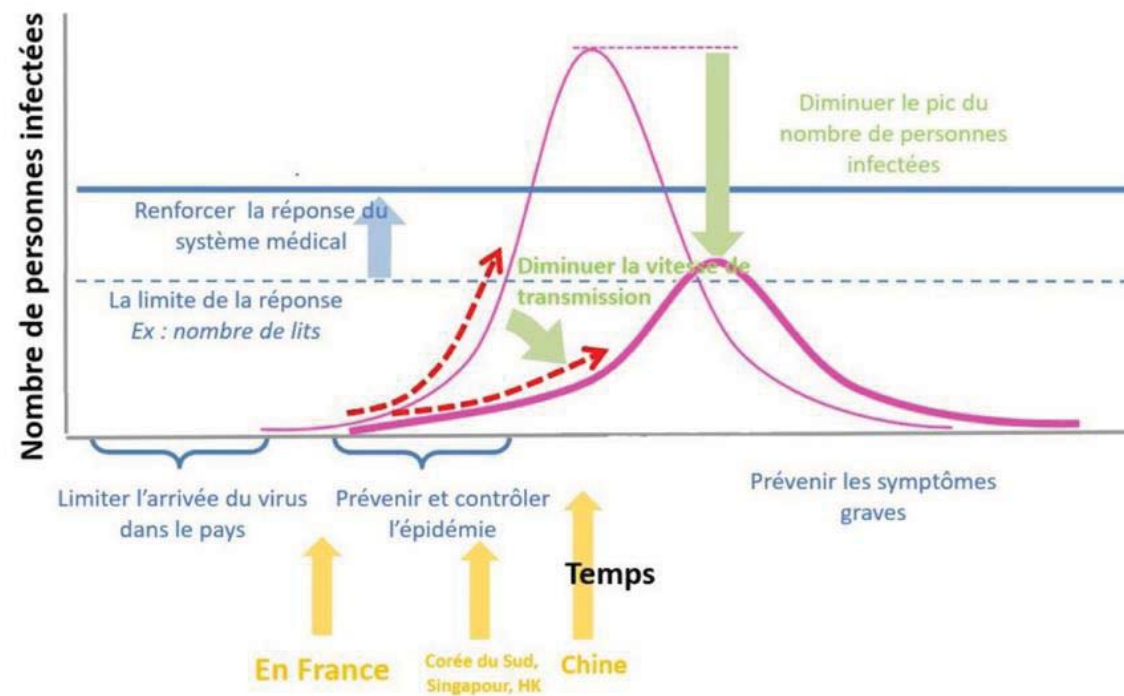
Si $R_0 < 1$: l'épidémie s'éteint

EST-CE QUE L'ÉPIDÉMIE VA S'ARRÊTER ? POURQUOI RESTER CHEZ SOI ?

mbées de COVID-19 peuvent être endiguées et la mission peut être enrayerée, comme on l'a vu en Chine et Corée du Sud avec des mesures de distanciation des contacts (restrictions de déplacements, interdictions de rassemblement), isolation des cas et des rappels de mesures de prévention.

ce qui s'est passé en Chine montre que la quarantaine, la distanciation sociale et l'isolement des populations ont réussi à arrêter l'épidémie.

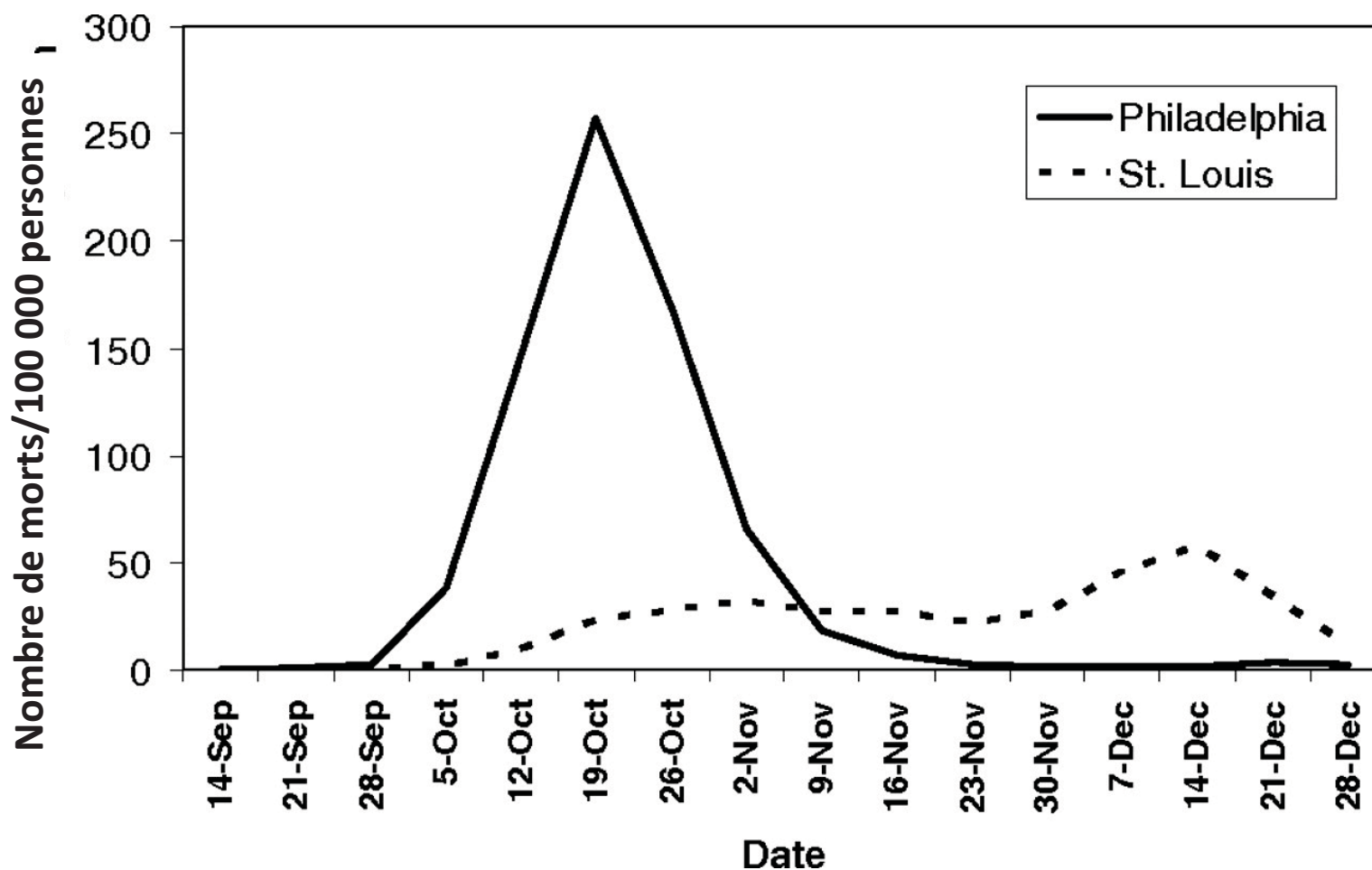
et à mesure qu'une épidémie progresse, le taux de reproduction effectifs (R) diminue jusqu'à ce qu'il soit en dessous de 1 lorsque l'épidémie culmine. Elle s'arrête soit à cause de l'épuisement des personnes susceptibles d'être infectées et grâce à l'impact des mesures de lutte,



EFFICACITE DES MESURES DE DISTANCIATION SOCIALE



Interdiction des rassemblements à St Louis durant la pandémie de Grippe de 1918 : pas de pic de décès



Shaner JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):15–22. doi:10.3201/eid1201.050979

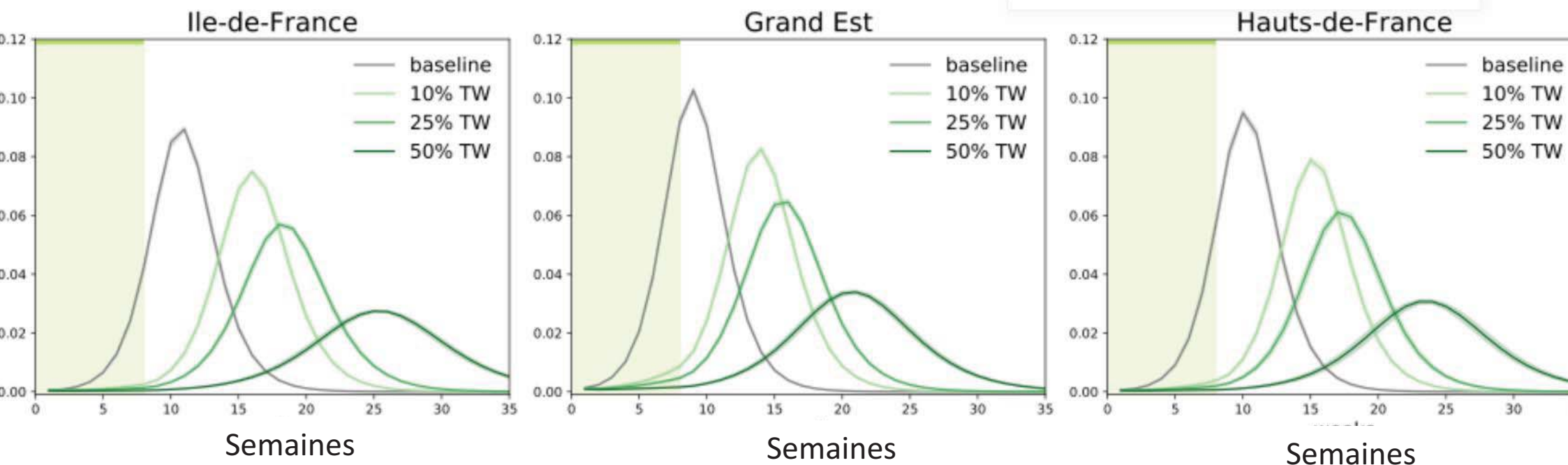
<https://www.pnas.org/content/104/18/7582>

24/03/2020

EFFICACITE DES MESURES DE DISTANCIATION SOCIALE

Retardement du pic d'épidémie de COVID-19 (incidence) selon le % de gens en télétravail (TW = Teleworking)

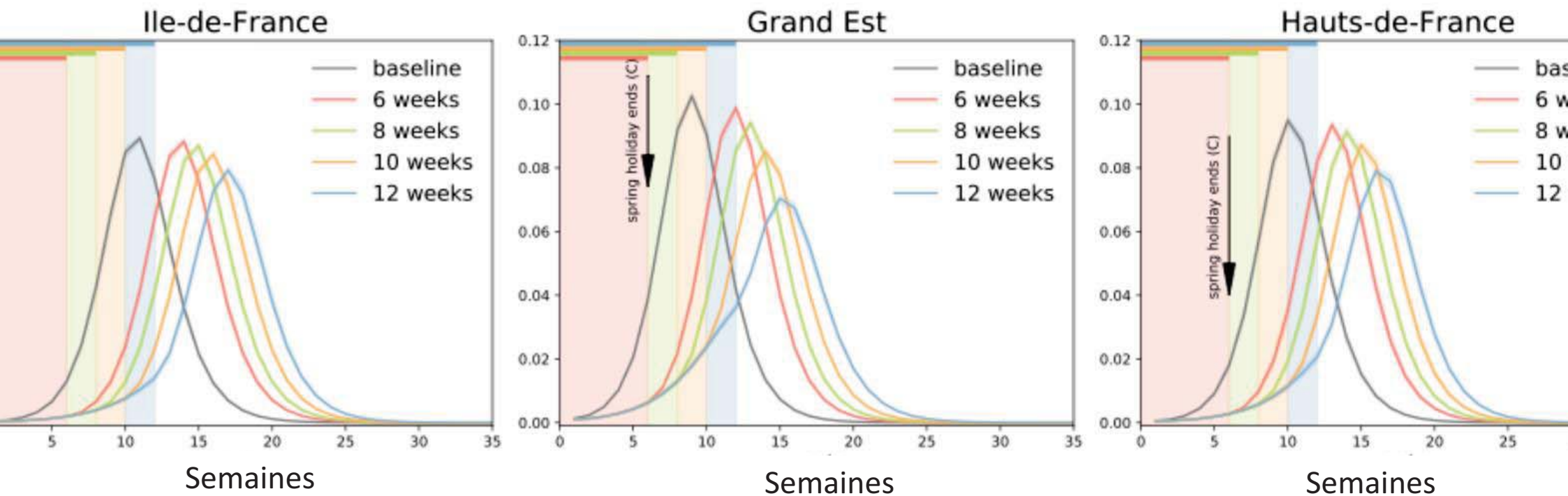
Seeding w/ 4x confirmed cases (75% underdetection)



Laura Di Domenico et al. (2020) Expected impact of school closure and telework to mitigate COVID-19 epidemic in France

EFFICACITE DES MESURES DE DISTANCIATION SOCIALE

Retardement du pic d'épidémie de COVID-19 selon la durée de fermeture des écoles (Week = en semaines)



Source : Laura Di Domenico et al. (2020) Expected impact of school closure and telework to mitigate COVID-19 epidemic in France

RESSOURCES

OMS Rapport de la situation (en anglais) : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

OMS Questions/réponses : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

CDC European Centre for Disease Control and Prevention : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/all-reports-covid-19>

[Ministère de la santé](#) en Italie

[Santé Publique France](#)

Situation à Singapour ([Ministère de la santé](#)) et les [stats](#)

[USA CDC](#)

[China CDC](#): weekly reports

Province de Hubei en Chine ([Health Commission](#))

[Wuhan Health Commission](#)

InfoCoronavirus.be du [Ministère de la Santé Belge](#)

Ministère de la Santé Japon : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/newpage_00032.html

Ministère de la Santé Singapour : <https://www.moh.gov.sg/covid-19>

[INSERM](#), Institut [Pasteur](#)

RESSOURCES

Pour aller plus loin, il y a les publications scientifiques :

dans les grandes revues biomédicales : [BMJ](#), [The Lancet](#), [JAMA](#), Nature, [Science](#), [NEJM](#).

Attention, il faut bien distinguer les publications originales de recherche “Original Research” des lettres à l’Editeur “Letters” ou “ViewPoint” qui sont des opinions
les préprints (attention, ces articles n’ont pas été évalués par un comité de lecture) :

[medrxiv.org](#), [bioRxiv](#)

Banque génomique : [GISAID.org](#)

Séquences génétiques du COVID-19 et phylogénie :

<https://nextstrain.org/ncov?c=country&dmin=2020-02-04&r=location>

[MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis](#)

RESSOURCES

COVID-19 Maps & visuals

- [Coronavirus COVID-19 global cases](#) (Johns Hopkins)
- [Novel coronavirus \(COVID-19\) outbreak timeline map](#) (HealthMap)
- [Novel coronavirus infection map](#) (University of Washington)
- [COVID-19 surveillance dashboard](#) (University of Virginia)
- [Novel coronavirus \(COVID-19\) situation dashboard](#) (WHO)
- [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) in the US](#) (CDC)
- [Geographical distribution of COVID-19 cases worldwide](#) (ECDC)
- [COVID-19 coronavirus tracker](#) (Kaiser Family Foundation)
- [COVID-19 coronavirus outbreak](#) (Worldometer)
- [Coronavirus: the new disease Covid-19 explained](#) (*South China Morning Post*)
- [Mapping the Wuhan coronavirus outbreak](#) (Esri StoryMaps)

MERCI de me prévenir si vous voyez des erreurs

Thibault.fiolet@inserm.fr

Ou sur les réseaux sociaux :

<https://www.facebook.com/quoidansmonassiette>

Quoidansmonassiette.fr



Suivre @T_Fiolet

QUOI DANS MON ASSIETTE?



ATTENTION : cette diapo est un calcul personnel grossier /!\

Probabilité d'avoir un individu infecté en France lors d'un rassemblement de n personnes

Nombre de personnes

100 000	0,1	1,5	13,9	77,5	100	100
10 000	0	0,1	1,5	13,9	77,5	100
3661	0	0,1	0,5	5,3	42,1	99
1000	0	0	0,1	1,5	13,9	77,5
100	0	0	0	0,1	1,5	13,9
10	0	0	0	0	0,1	1,5
0	0	0	0	0	0	0,1
	0	10	100	1000	10 000	100 000

Proba $\approx 1 - (1 - p_i)^n$ avec p_i = taux d'attaque = Incidence / population française
 n = nombre de personnes à un rassemblement

Hypothèse : incidence homogène dans toute la France