

ETIENNE DECROLY  
JACQUES VAN HELDEN  
MARTINE QUINIO

# COVID-19 : APPROCHES SCIENTIFIQUES & ENJEUX SOCIÉTAUX



# Covid-19 : approches scientifiques et enjeux sociétaux

par Etienne Decroly, Jacques van Helden & Martine Quinio

Campus Saint-Charles, Bâtiment 2, grand amphi

Inscription : [contact@universite-populaire-de-marseille.net](mailto:contact@universite-populaire-de-marseille.net)

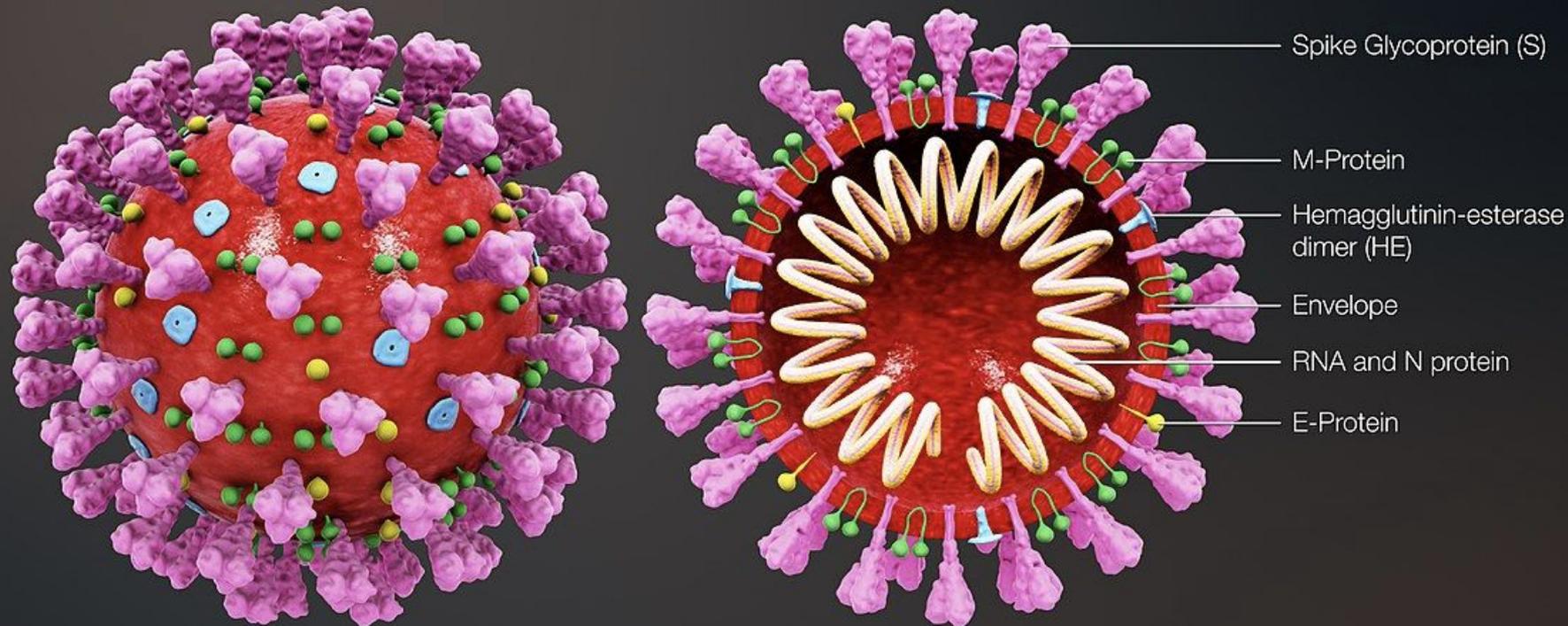
Info et documents : [http://universite-populaire-de-marseille.net/covid-19\\_2020/](http://universite-populaire-de-marseille.net/covid-19_2020/)

Vidéos : <https://www.youtube.com/c/UniversitePopulairedeMarseille/>

Lundi 28/09	<b>Etienne Decroly</b> Virologue, Directeur de Recherches au CNRS	Approches de virologie moléculaire
Jeudi 01/10	<b>Jacques van Helden</b> Professeur de bioinformatique à Aix-Marseille Université	Retracer dans les génomes l'origine et la propagation du virus
Jeudi 08/10	<b>Martine Quinio</b> Professeure de mathématiques à Aix-Marseille Université	Raisonnement statistique et modélisation
<b>Mercredi 14/10</b>	<b>Annick Stevens, Jacques van Helden, Martine Quinio et Etienne Decroly</b>	<b>Covid-19: et maintenant ?</b> <b>a. Table-ronde-débat</b> <b>b. Compléments d'information</b>

# COVID-19 : APPROCHES SCIENTIFIQUES & ENJEUX SOCIÉTAUX

Cycle de cours de l'Université Populaire de Marseille, Automne 2020



## Séance 4 : Et maintenant ?

Annick Stevens, Martine Quinio, Jacques van Helden & Etienne Decroly

*Synthèse des acquis*  
*Annick Stevens*

# Déclaration de Great Barrington (Massachusetts, 4 octobre 2020)

En tant qu'épidémiologistes des maladies infectieuses et scientifiques spécialisés en santé publique, nous sommes inquiets des impacts physiques et mentaux causés par les politiques actuelles contre le COVID-19 et nous recommandons une approche alternative que nous appelons "Protection ciblée" (Focused Protection). [...]

Lorsque l'immunité augmente dans une population, le risque d'infection diminue pour tous, y compris pour les personnes vulnérables. Nous savons que toutes les populations vont un jour atteindre l'immunité collective, c'est-à-dire le moment où le taux de nouvelles infections est stable, et que ce processus peut être aidé par un vaccin mais ne repose pas entièrement sur lui. L'approche la plus compassionnelle pour équilibrer les risques et les bénéfices de la recherche de l'immunité collective consiste à laisser vivre normalement ceux qui courent le moins de risques de mort, en vue de construire l'immunité au virus par infection naturelle, tout en protégeant mieux ceux qui courent le plus de risques.

Adopter des mesures pour protéger les plus vulnérables devrait être le but central des réponses de santé publique au COVID-19. [...] Dresser une liste de mesures complète et détaillée, y compris pour les foyers comprenant plusieurs générations, fait partie des prérogatives et des capacités des professionnels de la santé publique.

Ceux qui ne sont pas vulnérables devraient immédiatement être autorisés à reprendre une vie normale. Des mesures d'hygiène simples, comme se laver les mains et rester chez soi si l'on est malade, devraient être pratiquées par chacun pour abaisser le seuil de l'immunité collective. Les écoles et les universités devraient rouvrir pour des enseignements en présence. Les activités extrascolaires comme le sport devraient reprendre. Les jeunes adultes qui présentent peu de risques devraient travailler normalement plutôt que depuis chez eux. Les restaurants et les commerces devraient ouvrir. Les arts, la musique, le sport et les autres activités culturelles devraient reprendre. Les personnes qui présentent plus de risques peuvent participer si elles le souhaitent à ce processus, tandis que la société dans son ensemble bénéficie de la protection ainsi conférée aux plus vulnérables par ceux qui ont construit l'immunité collective.

**Dr. Martin KULLDORFF**, professeur de médecine à l'université Harvard, biostatisticien et épidémiologiste spécialisé dans la détection et la surveillance du déclenchement des maladies infectieuses et l'évaluation de la sécurité des vaccins.

**Dr. Sunetra GUPTA**, professeure à l'université d'Oxford, épidémiologiste spécialisée en immunologie, en développement de vaccins et en modélisation mathématique des maladies infectieuses.

**Dr. Jay BHATTACHARYA**, professeur à l'École Médicale de l'université de Stanford, médecin, épidémiologiste, économiste de la santé et expert en santé publique spécialiste des maladies infectieuses et de leurs effets sur les populations vulnérables.

Source et texte complet : <https://gbdeclaration.org/>

DÉCRYPTAGE · ABONNÉS

# Covid-19 : ces (trop) alarmistes projections de l'institut Pasteur

Par [Cédric Mathiot](#) — 9 octobre 2020 à 14:03



Dans le service de soins intensifs du nouvel hôpital civil de Strasbourg, le 15 septembre. Photo Jean-Francois Badias. AP



f PARTAGER

🐦 TWEETER



La matinale  
L'actu Libé, tous les matins

Recevez la newsletter quotidienne de Libération pour ne rien manquer de l'actualité

Adresse e-mail

S'INSCRIRE

# Une étude de séroprévalence de SARS-CoV-2 en France (mai 2019)

medRxiv  
THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES



BMJ Yale

HOME | ABOUT

Search

[Comment on this paper](#)

## Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: a multicohort study.

 Fabrice Carrat, Xavier de Lamballerie, Delphine Rahib, Helene Blanche, Nathanael Lapidus, Fanny Artaud, Sofiane Kab, Adeline Renuy, Fabien Szabo de Edelenyi, Laurence Meyer, Nathalie Lydie, Marie-Aline Charles, Pierre-Yves Ancel, Florence Jusot, Alexandra Rouquette, Stephane Priet, Paola M Saba Villaroel, Toscane Fourie, Clovis Lusivika-Nzinga, Jerome Nicol, Stephane Legot, Nathalie Druesne-Pecollo, Younes Essedik, Cindy Lai, Jean-Marie Gagliolo, Jean-Francois Deleuze, Nathalie Bajos, Gianluca Severi, Mathilde Touvier, Marie Zins  
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20195693>

**This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.**

Abstract

Info/History

Metrics

 Preview PDF

*Propagation et évolution du virus dans la population humaine*  
*Jacques van Helden*

# La collecte des génomes de SARS-CoV-2

- Les technologies de séquençage massivement parallèle (“Next-Generation Sequencing”) sont utilisées pour séquencer le génome complet de virus prélevés sur des patients Covid-19.
- Ces séquences sont déposées dans la base de données GISAID
  - 144 127 génomes complets à ce jour (14 octobre 2020)
  - Note : données accessibles gratuitement pour les chercheurs *mais* on n’a pas le droit de les diffuser.
- Les bioinformaticiens ont développé des outils pour extraire des informations pertinentes à partir de ces génomes.



The screenshot displays the GISAID website interface. At the top left is the GISAID logo, and at the top right is a search bar with the text 'Login'. A navigation menu on the left lists: About us, Database Features, Events, Collaborations, References, Registration, and Help, each with a plus sign. The main content area features a 'In Focus' section with a green header. The text in this section states: 'Over 143,000 viral genomic sequences of hCoV-19 shared with unprecedented speed via GISAID'. It continues: 'Since the start of the COVID-19 outbreak and the identification of the pandemic virus, laboratories around the world are generating viral genome sequence data with unprecedented speed, enabling real-time progress in the understanding of the new disease and in the research and development of candidate medical countermeasures. Sequence data are essential to design and evaluate diagnostic tests, to track and trace the ongoing outbreak, and to identify potential intervention options. [Listen to PRI's Elana Gordon.](#)' To the right of this text is a graphic showing a bar chart with the number '143k' and the word 'submissions'. Below the 'In Focus' section is a row of five dots, with the first one filled. Below that is a section titled 'Enabled by hCoV-19 data from GISAID' with a plus sign icon. This section contains two sub-sections: 'Geographic Mutation Tracker' for KAUST (Saudi Arabia) and 'Interactive Real-Time Mutation Tracker' for Michigan State University (USA). At the bottom of the page is a section titled 'Recent hCoV-19 data submissions' with a list of links: [hCoV-19/Japan/NGY-NNH-021/2020](#), [hCoV-19/Peru/LIM-UPCH-0127/2020](#), [hCoV-19/Gambia/NPHL-2892/2020](#), [hCoV-19/Australia/VIC13964/2020](#), and [hCoV-19/Bangladesh/JUST-GC46-003a/2020](#). At the very bottom, it says 'Number of entries: 144,127'.

- Comparaison de génomes pour détecter des **variants génétiques**
  - Différences de séquences entre souches virales
  - Résultent de mutations
  - Types envisageables: substitutions, délétions, insertions, recombinaisons
- **Allèles**
  - Différentes formes que peut prendre un gène du fait de ces variations de séquences.
  - Note: un même gène peut présenter des variations à plusieurs endroits.
- Types d'analyses
  - Répartition géographique : dans quelles régions se trouve chaque variant ?
  - Fréquences relatives des variants dans une population donnée
  - Différences de fréquences entre populations
  - Évolution de ces fréquences relatives dans le temps
- Pour quoi faire ?
  - Surveillance d'émergence de nouvelles souches, potentiellement plus virulentes ou transmissibles
  - Stratégies vaccinales

DOCS HELP LOGIN

Dataset

ncov

global

Date Range

2019-12-20 2020-10-12

Color By

Region

Tree Options

Layout

RECTANGULAR

RADIAL

UNROOTED

CLOCK

Branch Length

TIME DIVERGENCE

Show confidence intervals

Branch Labels

clade

Search Strains

Second Tree

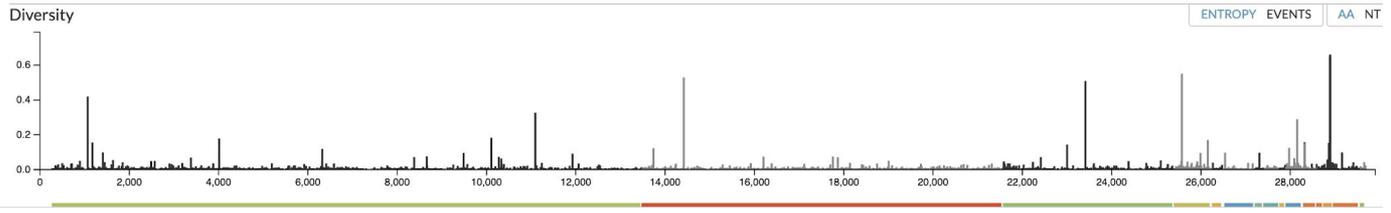
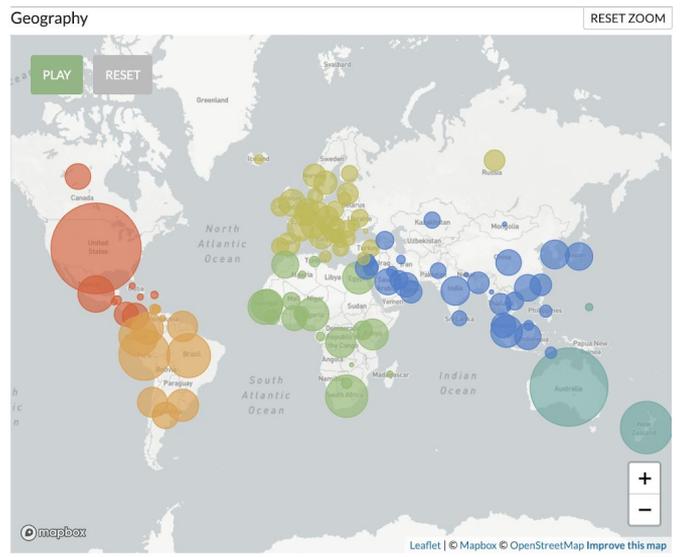
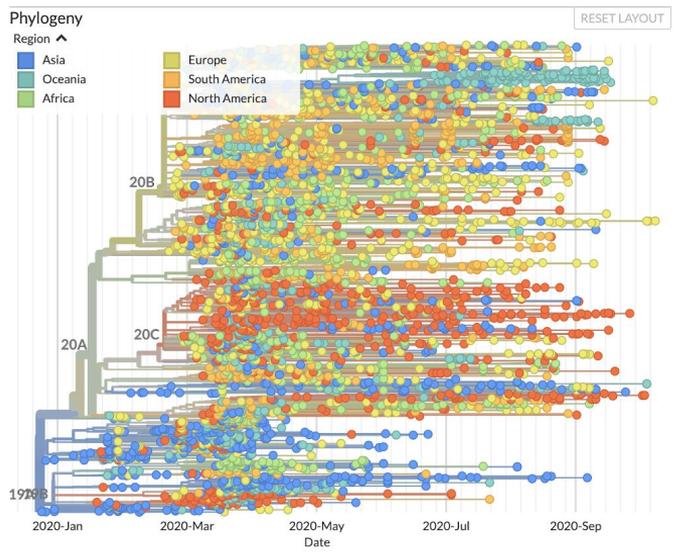
Select...

Map Options

## Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling

Maintained by the Nextstrain team. Enabled by data from GISAID

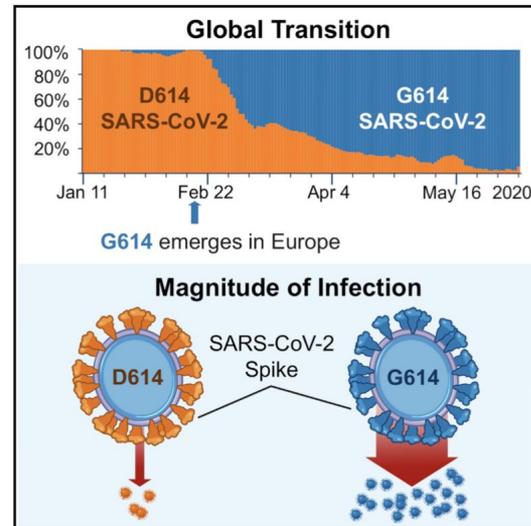
Showing 3575 of 3575 genomes sampled between Dec 2019 and Oct 2020.



- Analyse de l'ensemble des génomes SARS-CoV-2 dans GISAID
- Variation de séquence à la position 614 de la protéine spicule, avec selon les cas
  - D acide aspartique
  - G glycine
- Souche originale: D614 (en orange)
- La souche "G614" (en bleu sur le graphe)
  - apparaît en janvier.
  - se propage plus rapidement que la D614.
  - remplace progressivement la souche originale (D614).

## Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus

### Graphical Abstract



### Authors

Bette Korber, Will M. Fischer, Sandrasegaram Gnanakaran, ..., Celia C. LaBranche, Erica O. Saphire, David C. Montefiori

### Correspondence

btk@lanl.gov

### In Brief

Korber et al. present evidence that there are now more SARS-CoV-2 viruses circulating in the human population globally that have the G614 form of the Spike protein versus the D614 form that was originally identified from the first human cases in Wuhan, China. Follow-up studies show that patients infected with G614 shed more viral nucleic acid compared with those with D614, and G614-bearing viruses show significantly higher infectious titers *in vitro* than their D614 counterparts.

### Highlights

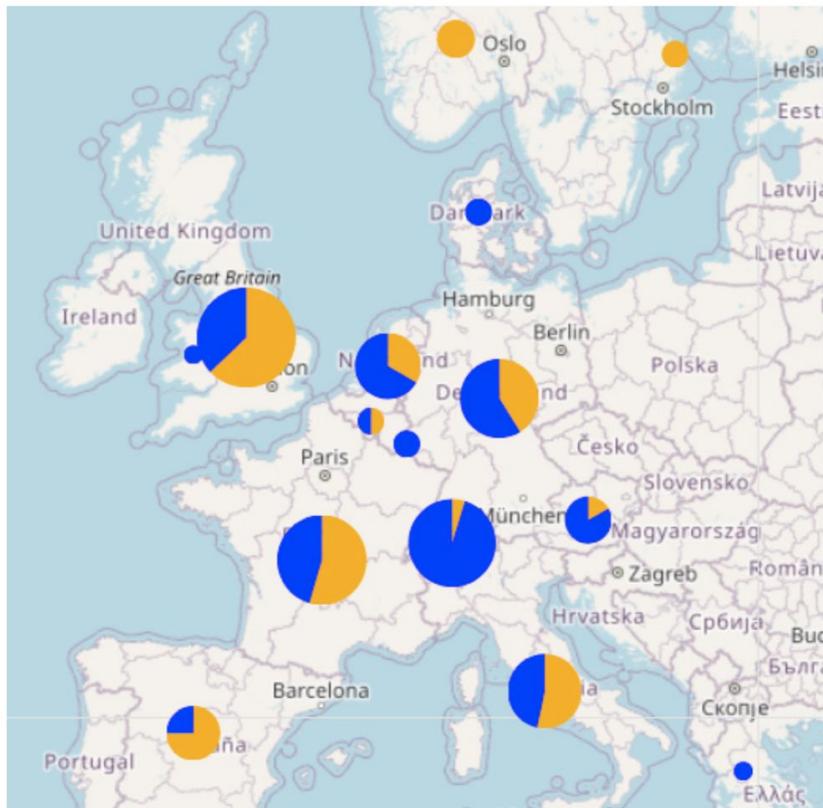
- A SARS-CoV-2 variant with Spike G614 has replaced D614 as the dominant pandemic form
- The consistent increase of G614 at regional levels may indicate a fitness advantage
- G614 is associated with lower RT PCR Cts, suggestive of higher viral loads in patients
- The G614 variant grows to higher titers as pseudotyped virions

Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., et al. 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* S0092867420308205.

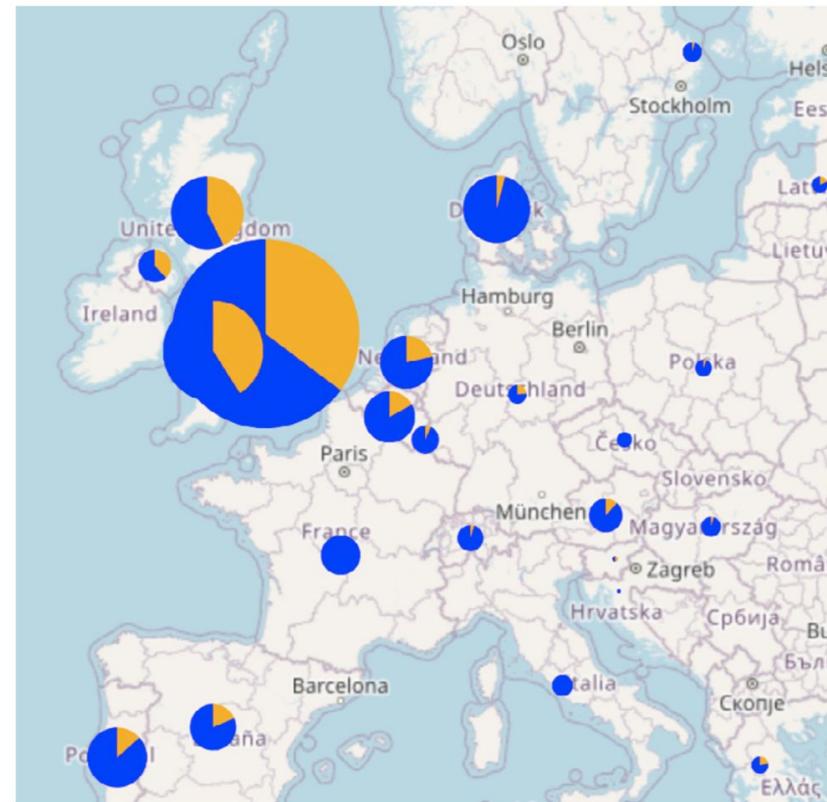
Grubaugh, N.D., Hanage, W.P. & Rasmussen, A.L. 2020. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. *Cell* S0092867420308175.

# Fréquences des variants D614 et G614 dans les populations européennes

Avant le 1er mars 2020



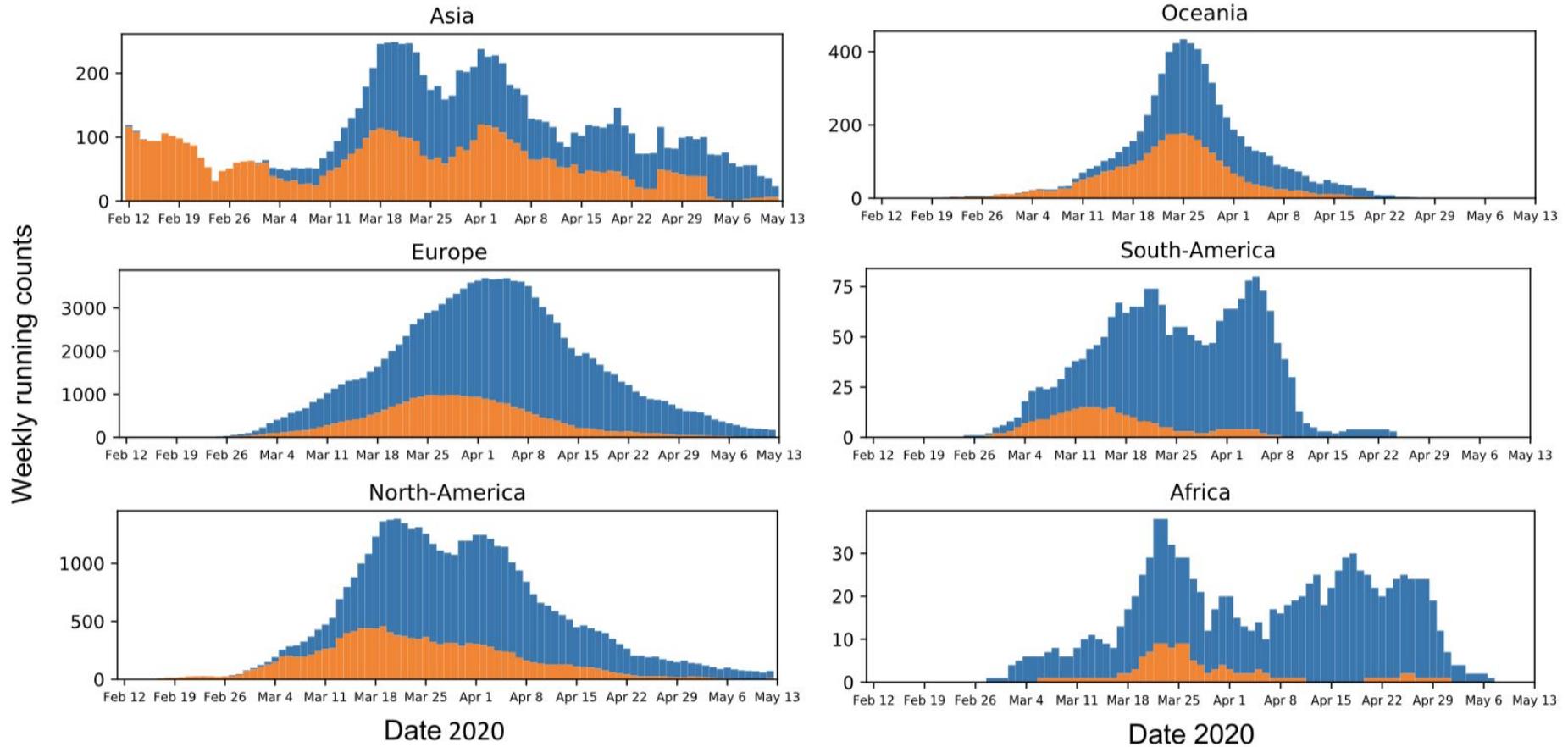
Du 21 au 30 mars



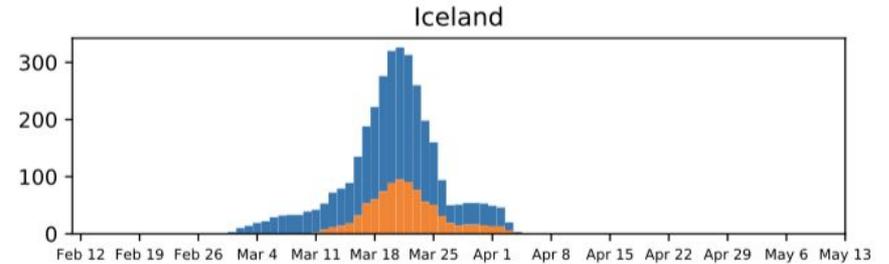
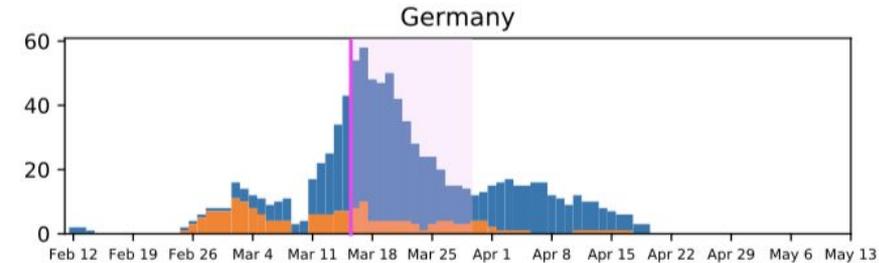
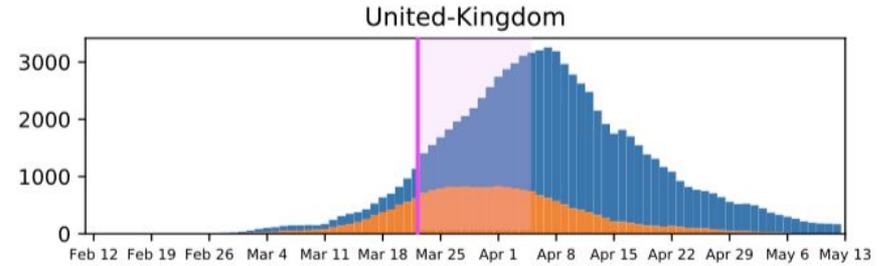
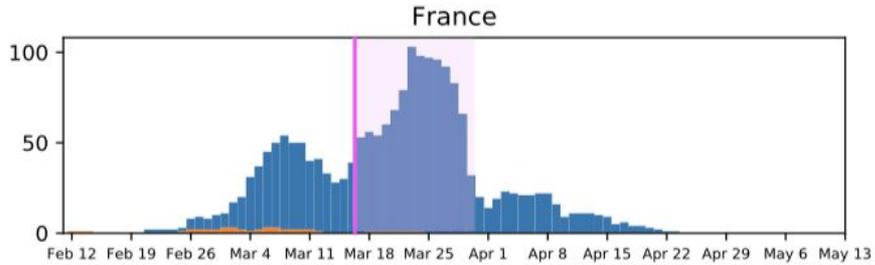
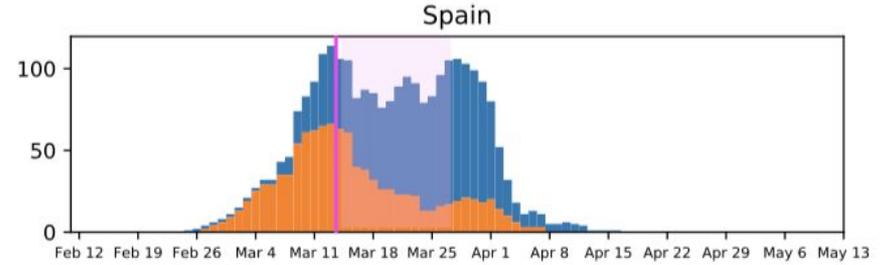
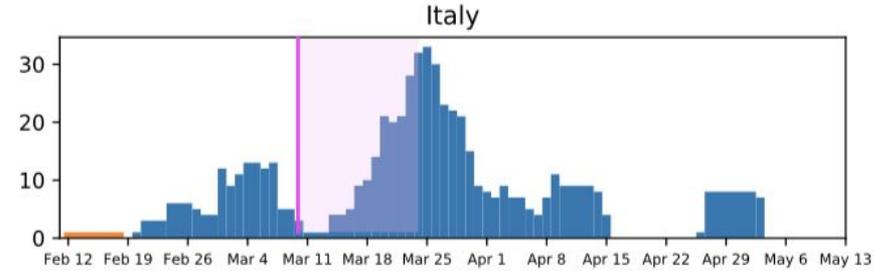
■ S D614  
■ S G614

Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., et al. 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell S0092867420308205.

# Evolution temporelle par continent



# Evolution temporelle par pays



## Une souche plus envahissante mais pas plus sévère

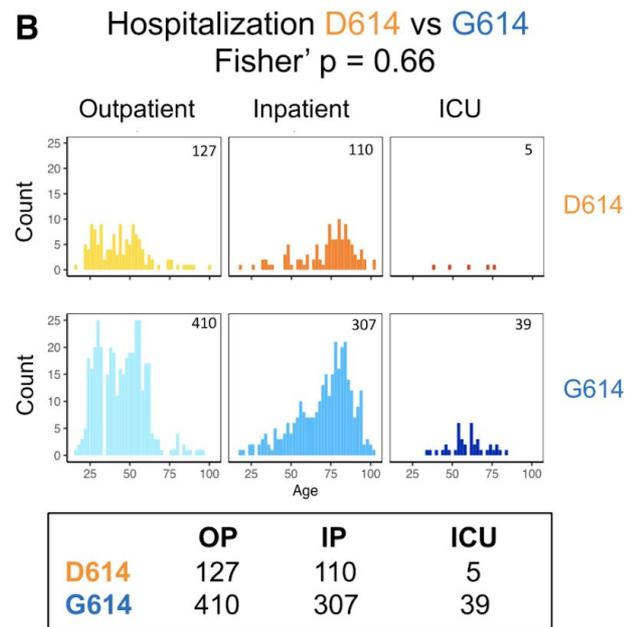
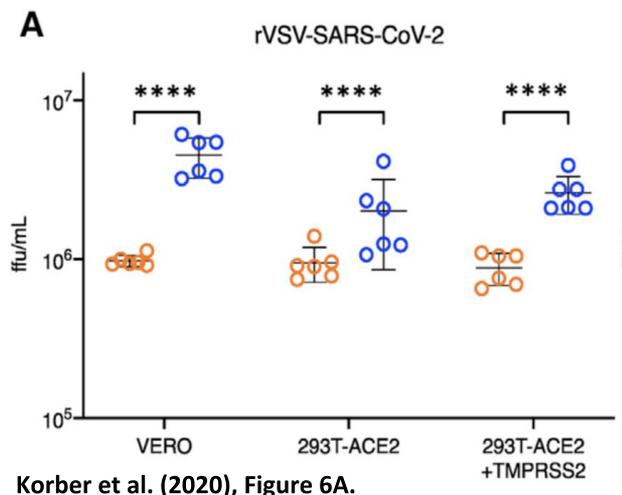
Plus envahissante ...

- Figure 6A: Sur cultures cellulaires, la charge virale est plus importante pour la souche **G614** que pour la **D614**. La mutation D614G pourrait faciliter l'entrée du virus dans la cellule.

... mais pas plus sévère

- Figure 5B: les nombres d'hospitalisations par tranches d'âge ne montrent pas de différences entre souches **G614** et **D614**. La mutation n'aggrave donc pas les symptômes cliniques.

Note: une étude détaillée des patients anglais (novembre 2020) confirme ces observations: la souche **G614** est associée à une charge virale plus élevée, mais n'augmente pas la sévérité clinique ou la mortalité.



Fisher's exact, 2x2: (OP+IP) x ICU = 0.047  
Fisher's exact, 2x2, OP x (IP+ICU): p = 0.66

Korber et al. (2020), Figure 5B.

Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., et al. 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell S0092867420308205.

Volz, E., Hill, V., McCrone, J.T., Price, A., Jorgensen, D., O'Toole, Á., et al. 2020. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. Cell, doi: 10.1016/j.cell.2020.11.020.

*Stratégies de dépistage*  
*Martine Quinio*

- Reconnaître un maximum de personnes infectées (resp saines) si le test est positif (négatif)
- Les laboratoires font leurs propres études de fiabilité et ils en communiquent les résultats.
- Le nombre de tests effectués est supérieur au nombre de personnes testées (exemple, semaine 3/10: environ 800 000 personnes testées / 1 million de tests)

## Dictionnaire (suite)

### Sensibilité (Se) et spécificité (Sp), VPP, VPN

- Se : C'est la probabilité pour une personne infectée d'être testée positive  
**Se = P(T+|Inf)** (idéal : Se=100%)
- Sp: C'est la probabilité pour une personne non infectée d'être testée négative  
**Sp = P(T-|Sain)** (idéal : Sp=100%)
- VPP: c'est la valeur prédictive positive d'un test, c'est **VPP = P(Inf|T+)**;
- VPN: c'est la valeur prédictive négative d'un test, c'est **VPN = P(Sain|T-)**:

Les personnes *infectées* mais *testées négatives* sont des “**faux négatifs**”  
Les personnes *non infectées* mais *testées positives* sont des “**faux positifs**”

## ■ Sources de faux positifs apparents ou réels

- ❑ Réactifs ou procédure incorrects ou mauvaise sélectivité.
- ❑ Contamination croisée durant le prélèvement ou durant l'analyse.
- ❑ Erreur d'identification du patient.

## ■ Sources de faux négatifs apparents ou réels

- ❑ Réactifs ou procédure incorrects ; le test ne détecte pas suffisamment le SARS-CoV-2.
- ❑ Mutation du virus ; les réactifs sont mis en défaut ; théoriquement possible mais pas encore signalé pour le SARS-CoV-2.
- ❑ Mauvais prélèvement ; le virus est présent mais le prélèvement a récolté trop peu de virus.
- ❑ Début de l'infection ; la charge virale est encore faible.
- ❑ Évolution de l'infection ; la charge virale dans les voies respiratoires supérieures a fortement diminué, bien que le virus soit présent dans l'organisme. Il faut faire des prélèvements dans les voies respiratoires basses, ou dans les selles.

## Tests PCR:

**Barre de la fiabilité (Selon critères haute autorité de santé (HAS)) pour les 2 indicateurs:  
95% en sensibilité; 98% en spécificité**

Le président du Syndicat des biologistes, François Blanchecotte, se montre rassurant :  
La sensibilité du test est de « 98 % quand on prélève correctement », a-t-il déclaré à l'AFP

**Estimation sensibilité tests PCR (fin août) : entre 70% et 80% (données laboratoires)**

**Estimation spécificité : 0,98.**

## Tests antigéniques

*Sur personnes symptomatiques: (Octobre 2020)*

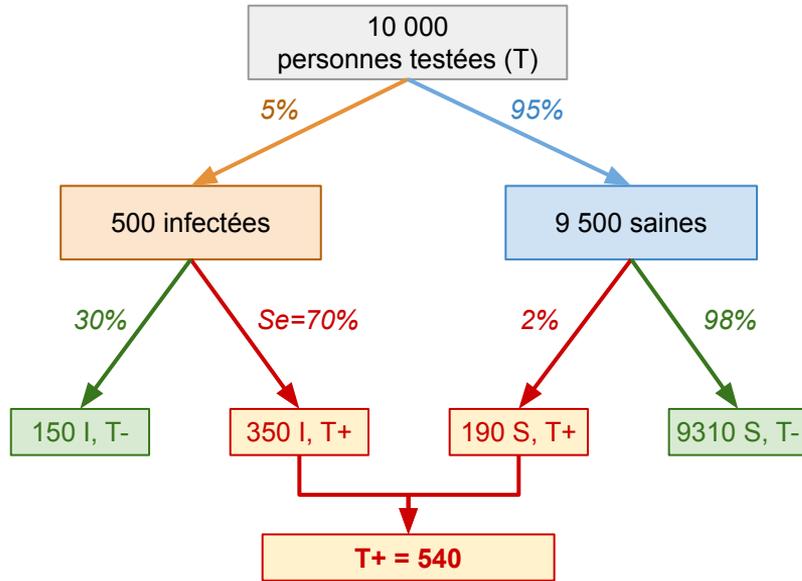
**Estimation sensibilité des tests antigéniques :  $Se > 80\%$**

**Estimation spécificité des tests antigéniques :  $Sp > 99\%$**

*Sur personnes asymptomatiques: fiabilité médiocre*

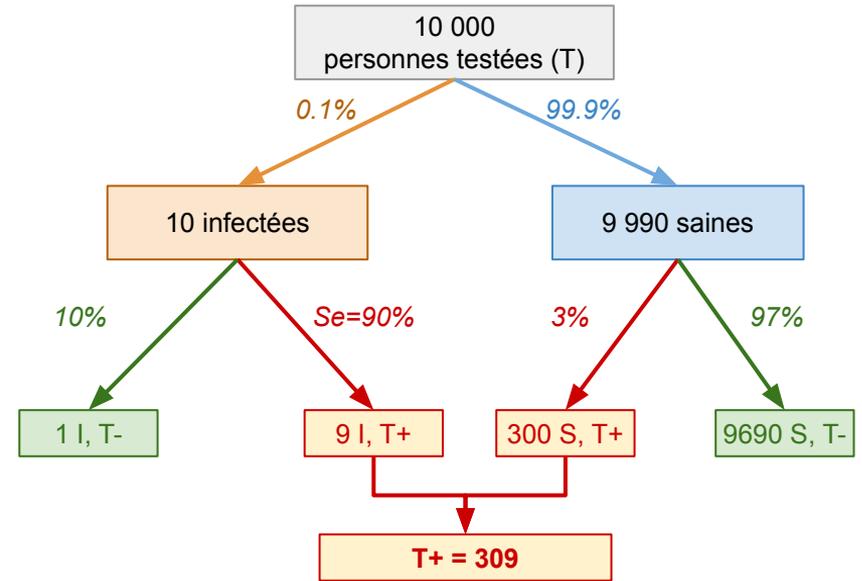
# Arbres de dépistage selon différentes hypothèses de prévalences

Exemple 1, hypothèses:  $P(\text{Inf})=5\%$ ;  
Sensibilité 70%; Spécificité: 98%



*190 personnes saines  
parmi les 540 tests positifs  
→ 35% de faux positifs!*

Exemple 1, hypothèses:  $P(\text{Inf})=0,1\%$ ;  
Sensibilité 90%; Spécificité: 97%



*300 personnes saines  
parmi les 309 tests positifs  
→ 97,1% de faux-positifs!*

# Valeurs prédictives positives, valeurs prédictives négatives: VPP et VPN

$VPP = P(Inf|T+); VPN = P(Sain|T-)$

Exemple :

**VPP = 65%**

**35% des positifs sont des faux positifs (190/540).**

La probabilité d'être infecté si le test est positif est **65%**

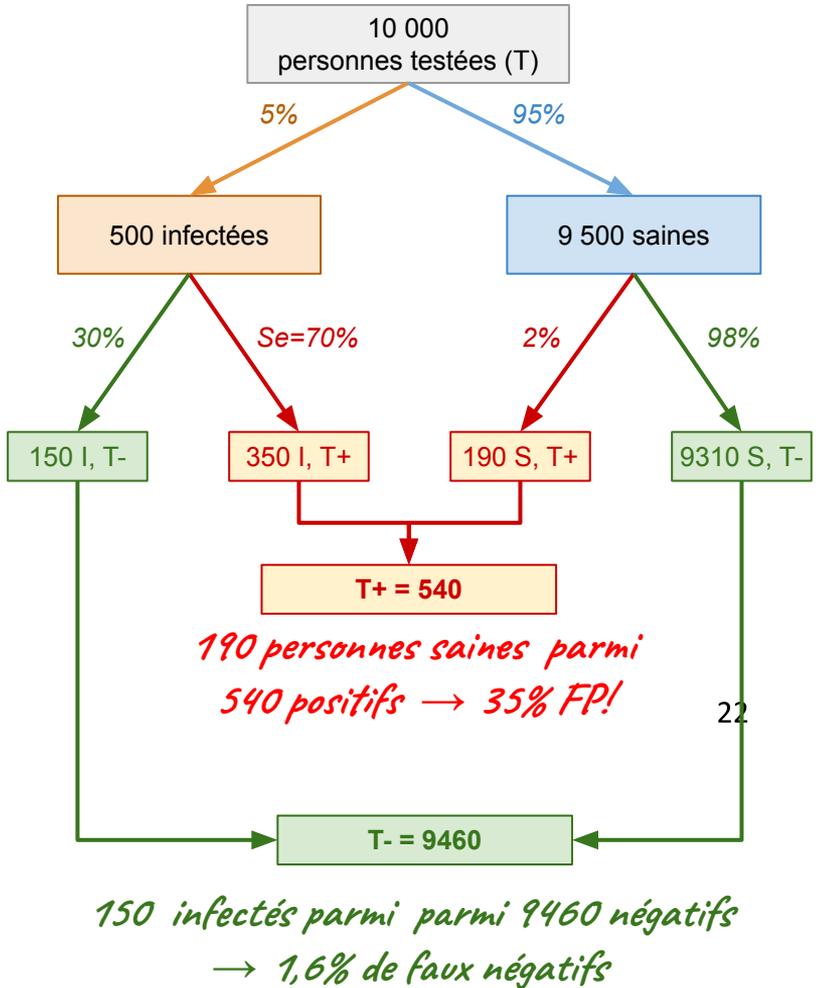
Si le test est positif, on teste de nouveau, c'est pourquoi le nombre de tests n'est pas égal au nombre de personnes.

**VPN = 98,4%,**

**1,6% des négatifs sont des faux négatifs (150/9460)**

La probabilité d'être sain si le test est négatif : **98,4%**

Note : s'il y a des faux négatifs, c'est sans doute que le test n'a pas été fait au bon moment.



## Septembre 2020 (Revue Science Direct):

- Sensibilité estimée à 90,5 % (Fourchette: 82,8%–95,6%);
- Spécificité: 100% (Fourchette: 93,4%–100%), au seuil de confiance de 95%.

## Juin 2020 Tribune Le Monde « *Théorème de Bayes et prévalence du virus* »:

- “Supposons les données de laboratoire:
- Sensibilité (Se) : 90% , spécificité (Sp): 98%, (...)

Par exemple,

- si un patient est testé dans un hôpital où :

(1) P(T+) estimée à 69 %, (...):

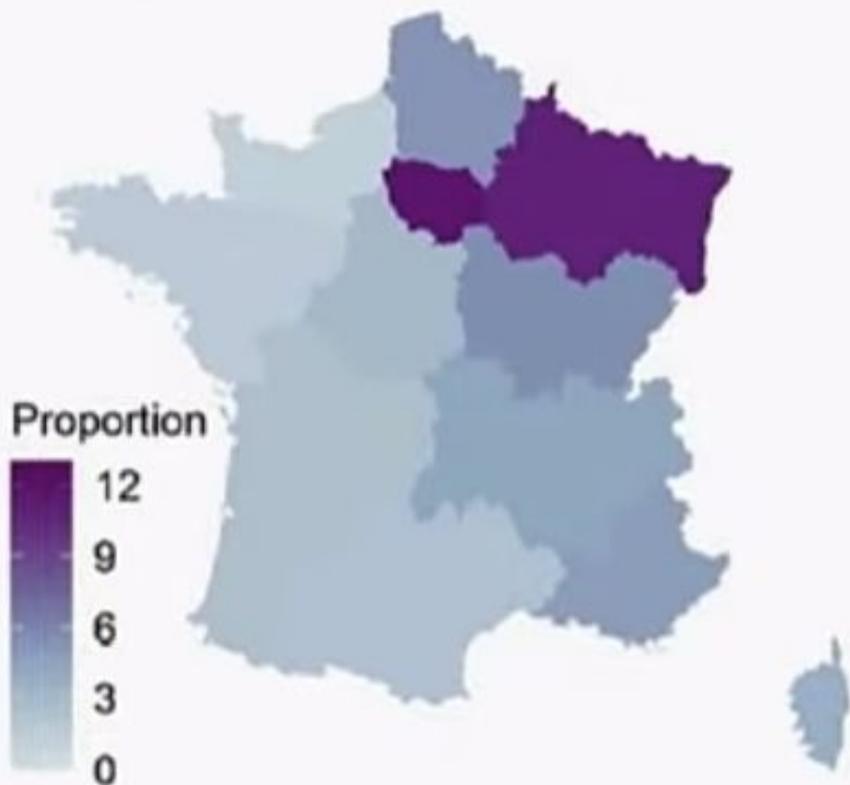
La (VPP) est 99%; La VPN est 81%; (...)

- si un patient est testé dans un laboratoire de ville où :

(2) P(T+) estimée à 5 %, (...)

La (VPP) est 70 %, La VPN est 99,5%.”

## Proportion d'infectés

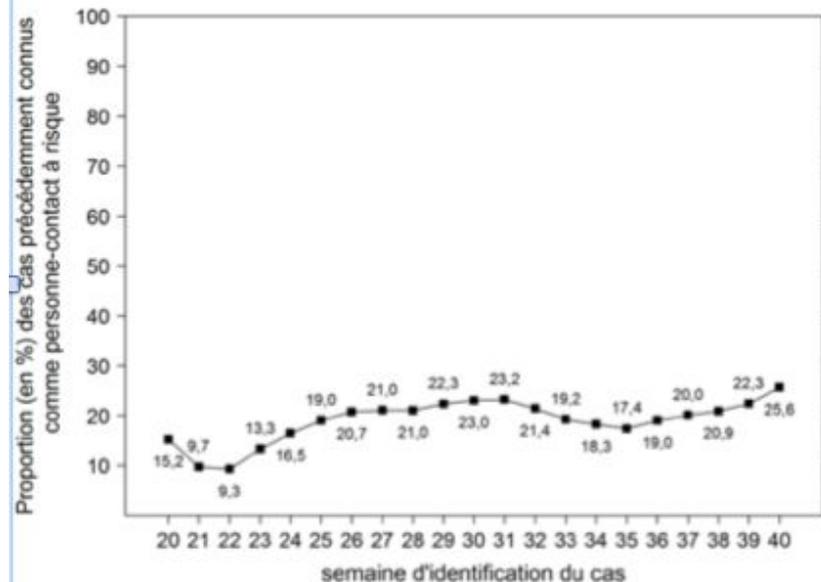


### Résumé, tendance générale à la date décembre

- **Tests PCR**
  - Très bonne VPN
  - Bonne VPP pour les personnes symptomatiques
- **Tests antigéniques**
  - Bonne VPP
  - Médiocre VPN pour les asymptomatiques:
- **Tests de séroprévalence**
  - Résultats nuancés
  - Objet d'études suivies, peu de résultats

# Proportion des cas contacts positifs parmi les positifs

Figure 14. Proportion des cas précédemment connus comme personne-contact à risque par semaine du 13 mai au 04 octobre 2020 (source : ContactCovid – Cnam)

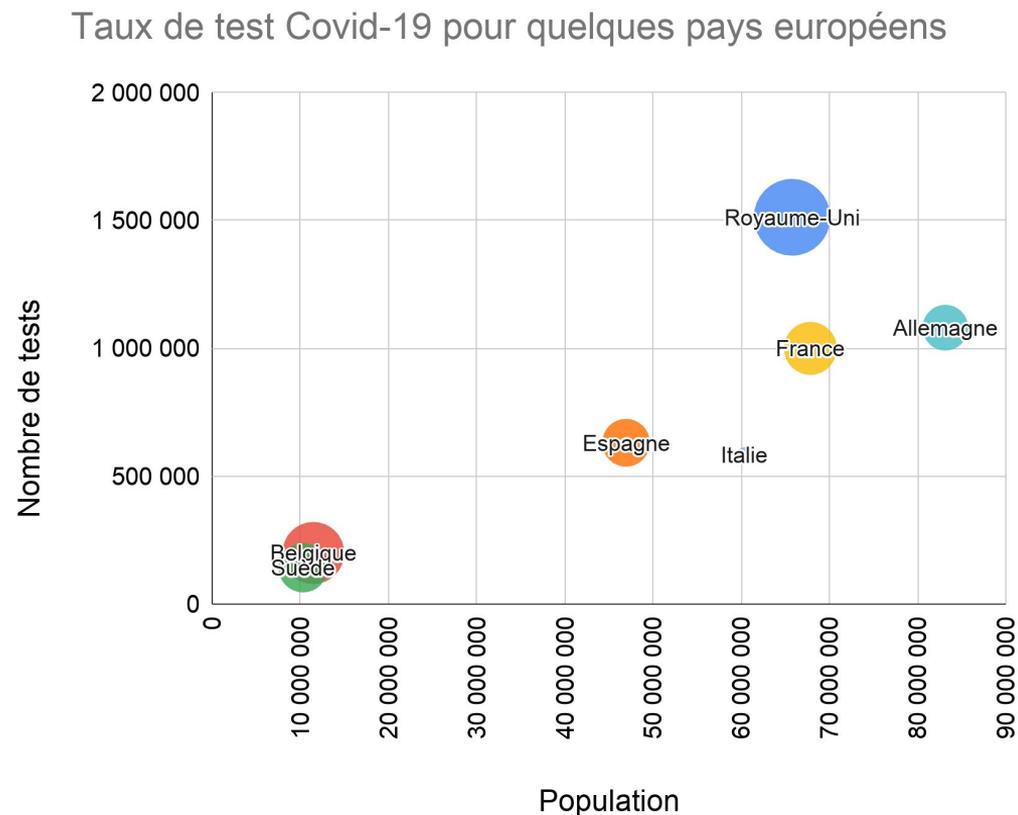


Note : Les informations des cas ou des personnes-contacts pouvant évoluer d'une semaine sur l'autre en raison des investigations épidémiologiques, les indicateurs d'une semaine donnée peuvent légèrement évoluer d'un point épidémiologique à l'autre.

- Évolution de la proportion parmi les cas des cas contacts testés positifs: de 15% à 25% environ au 5 Octobre (SpF bulletin hebdomadaire 5/10/20)
- **“les cas contacts de cas contacts ne sont pas des cas contacts.”**  
(Haute autorité de santé)
- Il y a en moyenne 3 contacts par cas

# La France pratique-t-elle plus de tests PCR que les autres pays ?

Pays	Pop	Tests	Tests / 1000 habitants
Royaume-Uni	65 761 117	1 512 506	23.0
Belgique	11 476 279	200 000	17.4
France	67 848 156	1 000 000	14.7
Suède	10 313 447	142 000	13.8
Espagne	46 934 632	631 000	13.4
Allemagne	83 149 300	1 080 941	13.0
Italie	60 359 546	584 000	9.7



# Historique des pools de tests

- Terme anglais « pooling » (tests groupés), méthode inventée en 1943 pour détecter à moindre coût la syphilis parmi les jeunes soldats.
  - Plutôt que de tester individuellement 100 prélèvements, on rassemble ceux-ci en dix groupes de dix et on teste chaque groupe:
  - Si l'un des lots est négatif, chaque prélèvement qui le compose l'est également.
  - S'il est positif, alors l'un des prélèvements au moins contient l'agent infectieux. Il suffit alors de tester chacun d'entre eux.
- 
- Si la maladie est peu répandue et qu'un seul des lots est contaminé, on disposera de l'ensemble des résultats avec 20 tests (10 pour chaque lot+10 pour le lot contaminé), au lieu de 100.
  - Si tous les lots se révèlent négatifs, 10 tests auront été suffisants et 90 tests auront été économisés.
  - A l'inverse, si une maladie devient très présente dans une population – en pratique au-delà de 10 % – la méthode perd vite de son intérêt.

# Pool de tests: variante plus légère

Publié (24 mars 2020) dans grandes revues médicales par le professeur Benhamou (CHU Grenoble):

- On regroupe  $n$  prélèvements (par exemple  $n=5$  individus) et qu'on les analyse avec un seul kit, un seul test T :
  - si le test T est négatif, alors les 5 sont négatifs et ce test unique suffit : on aura économisé dans ce cas 4 kits.
  - si le test T est positif en revanche, on devra analyser ensuite individuellement chaque prélèvement mis de côté

Il faudra tester les 5 prélèvements, (ce qu'on aurait fait par la méthode normale en fait) soit 6 tests au total, le test T initial et les 5 de contrôle :

- **Avantage : tester les gens d'un même foyer, d'un même immeuble, d'un ehpad...**

Méthode est gagnante sur un grand nombre de tests ?

Raisonner en espérance de gain, en moyenne:

Méthode utilisant les probabilités, raisonner en espérance de gain, en moyenne:

- **Bilan:**

Pour une prévalence de 15%, le nombre moyen de tests à réaliser est 3,8 tests (au lieu de 5)

**Traduction: sur le grand nombre: Il faudrait en moyenne 3800 kits de dépistage (en fait une fourchette 3700/4000) au lieu de 5000 tests.**

Méthode d'autant plus efficace que la prévalence est faible.

Aux Etats-Unis, en Inde ou au Rwanda, les autorités de santé ont autorisé les tests groupés dès le début de l'épidémie de Covid-19.

En Chine, le système est utilisé pour les tests massifs opérés à Wuhan avant le déconfinement, puis à Pékin, pour éviter une résurgence de l'épidémie.

Mais en France, le **Haut Conseil de la santé publique** a rendu, le 10 mai, un avis tranché : il « ne recommande pas » l'usage des tests groupés, qui présenteraient des « contraintes organisationnelles (composition de groupe d'échantillons, délai de rendu des résultats) » et des « limites techniques (perte de sensibilité pour les échantillons faiblement positifs) ».

Le 9 septembre, dans une tribune *Le Monde*, [un collectif de médecins a réclamé](#) (dont Catherine Hill) le retour de cette méthode de tests groupés pour augmenter les capacités de dépistage:

*“ En groupant les tests, on pourrait étudier 3 millions de personnes par semaine.*

*Tester une bonne partie de toute la population française deviendrait alors envisageable et l'on pourrait même enfin tester un échantillon représentatif et répéter régulièrement cette opération.*

*On peut aussi mesurer la quantité de virus dans les eaux usées et remonter dans le réseau de distribution pour trouver la provenance du virus.”*

*Stratégies vaccinales et prophylactiques*  
*Etienne Decroly*

Ce cours date du 14 octobre 2020. A cette date aucun vaccin n'avait obtenu d'autorisation de mise sur le marché en Europe.

Bonne nouvelle, un vaccin ARN est depuis en cours de déploiement et son efficacité est de 95%. Les études cliniques indiquent que la protection est acquise même chez les personnes âgées. Les résultats du vaccin pfizer sont disponibles ici :

<https://www.fda.gov/media/144245/download>

et ceux du vaccin Moderna ici :

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

Un vaccin non répliquatif sur base d'adénovirus sera également probablement prochainement disponible, et son efficacité est comparable :

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)



Nouveau coronavirus

**VOICI COMMENT  
NOUS PROTÉGER:**



Actualisé au 3.4.2020

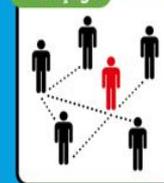
Suivre impérativement les nouvelles règles :

✓ Test



En cas de symptômes, se faire tester tout de suite et rester à la maison.

✓ Traçage



Chaque fois que c'est possible, fournir ses coordonnées pour le traçage.

✓ Isolement/quarantaine



En cas de test positif : isolement. En cas de contact avec une personne testée positive : quarantaine.

Pour rappel :



Garder ses distances.



Respecter un masque si on ne peut pas garder ses distances.



Se laver soigneusement les mains.



Éviter les poignées de main.



Tousser et éternuer dans un mouchoir ou dans le creux du coude.



Toujours téléphoner avant d'aller chez le médecin en cas d'urgence.



Si possible, continuer de travailler à la maison.

[www.ofsp-coronavirus.ch](http://www.ofsp-coronavirus.ch)



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

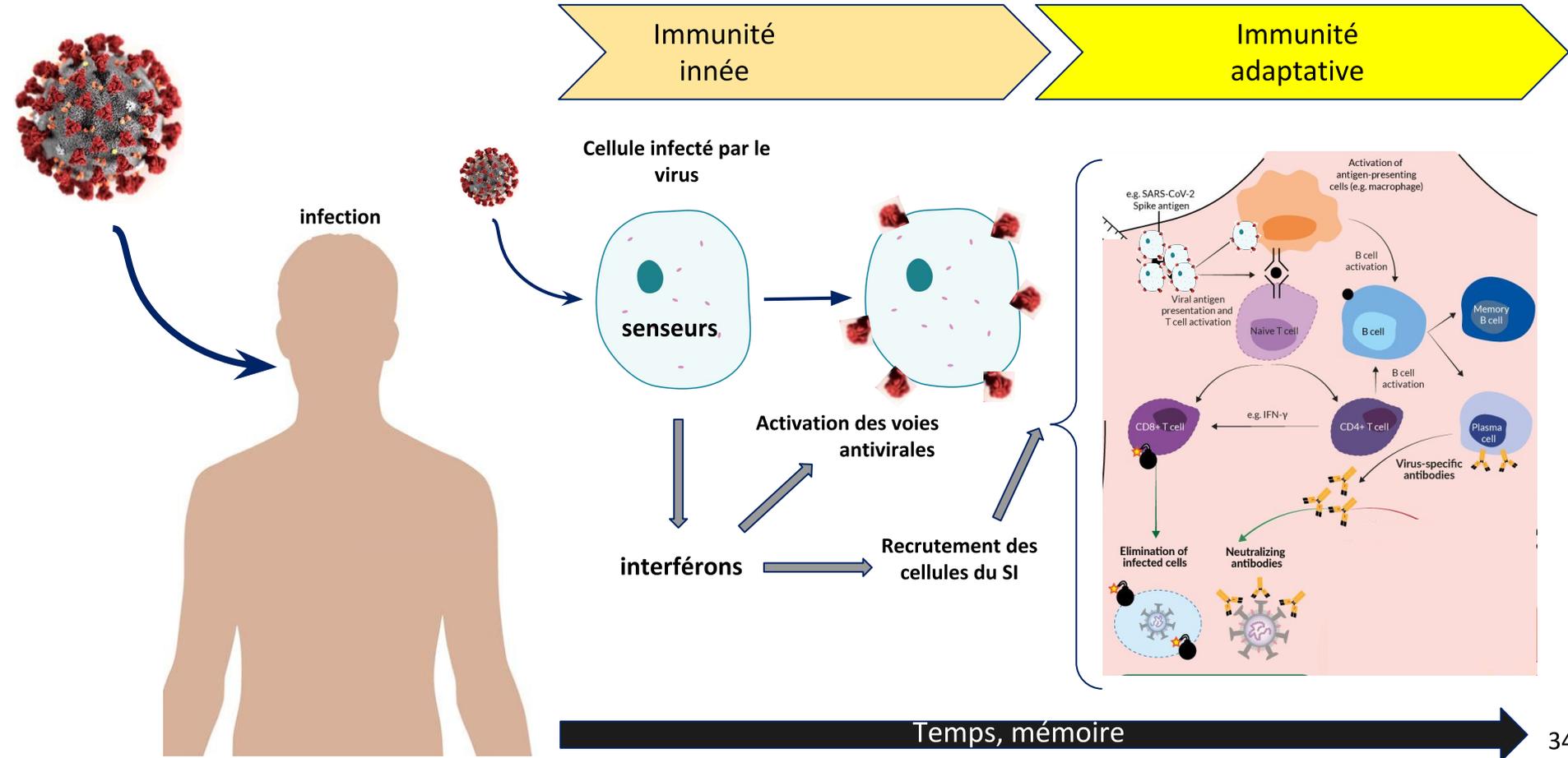
Swiss Confederation

Bundesamt für Gesundheit BAG  
Office fédéral de la santé publique OFSP  
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP  
Uffizi federal da sanadad publica UFSP



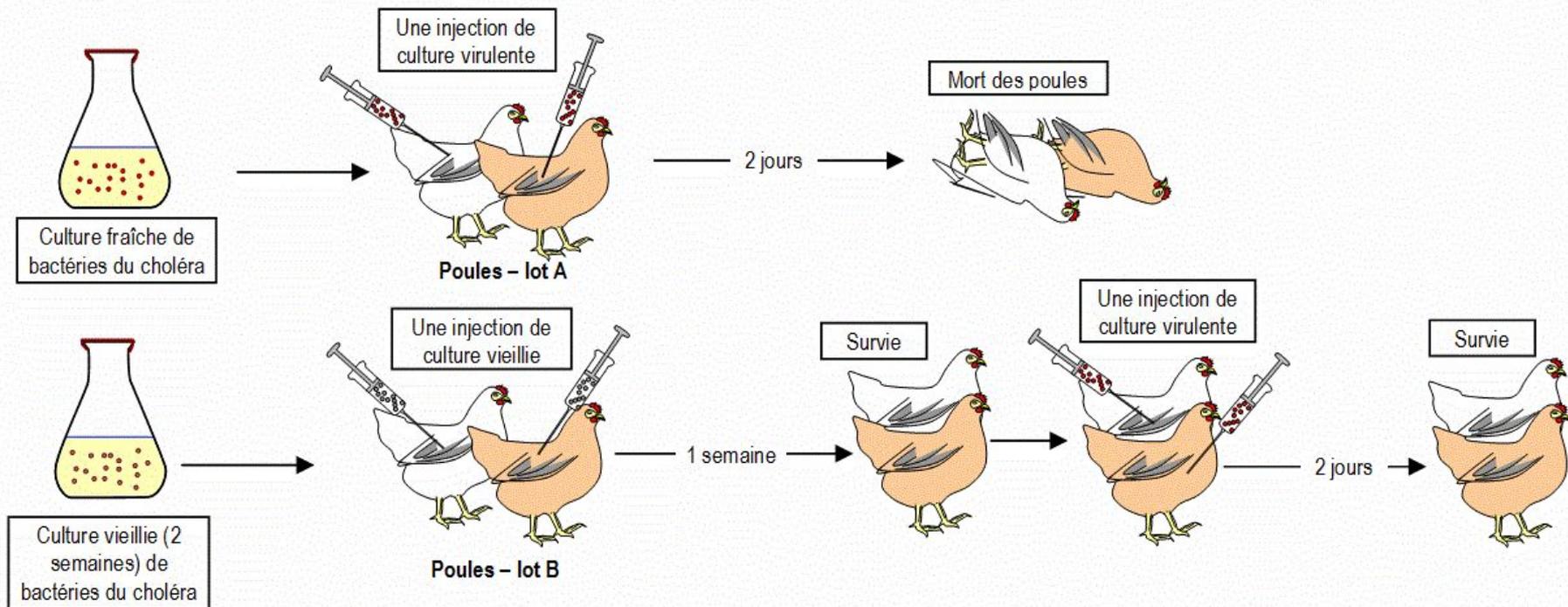
Scan for translation

# Mécanisme de la réponse antivirale

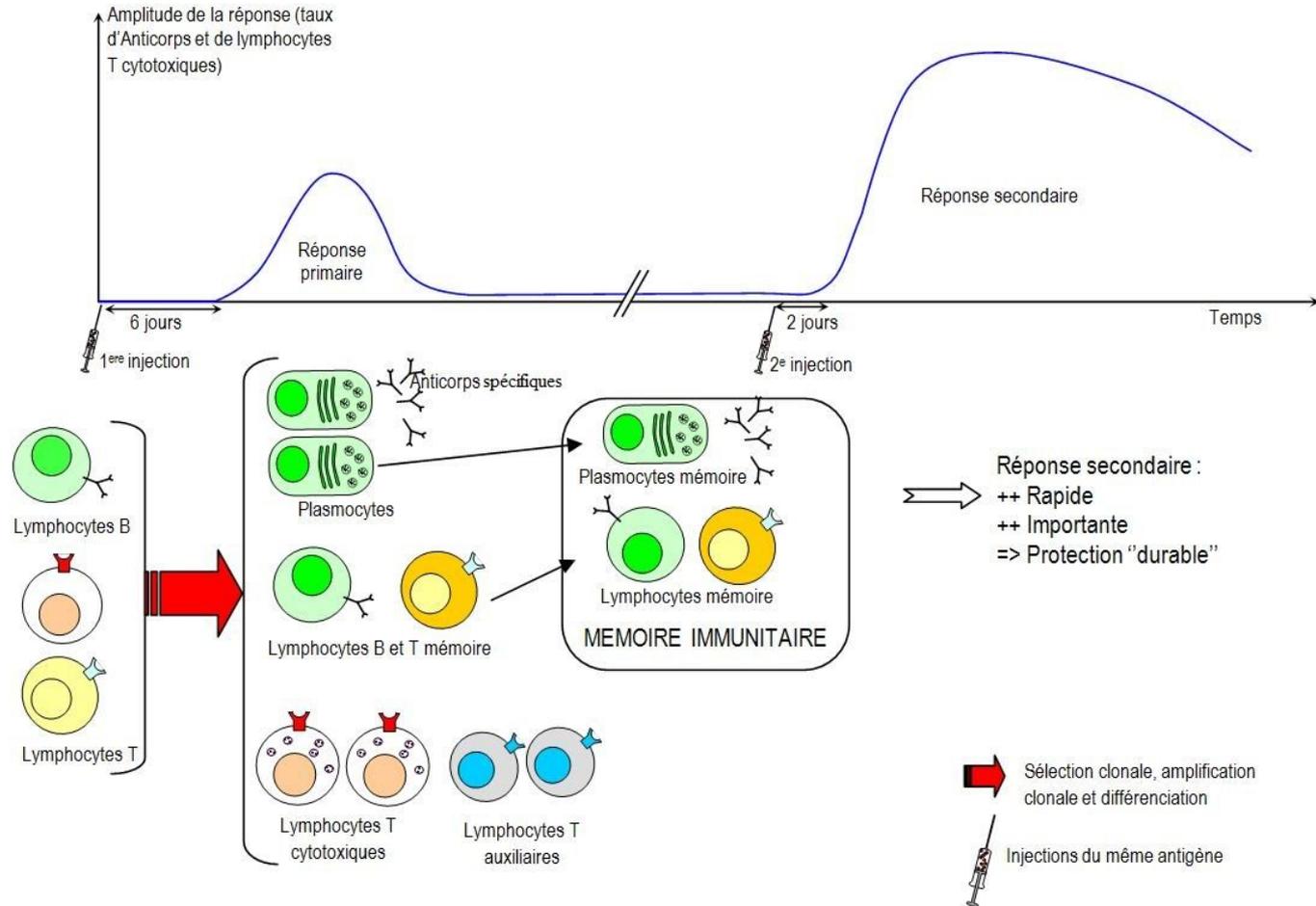


# Principe de la vaccination

"Voici vingt poules qui n'ont jamais subi les atteintes de la maladie ; je les inocule avec le microbe très virulent. Le lendemain elles sont toutes couchées, très boiteuses ; en 48 heures les vingt poules ont péri. Voici d'autre part, vingt poules préalablement vaccinées au maximum (c'est-à-dire des poules ayant reçu trois ou quatre fois des injections de microbes très atténués); elles sont inocuées à la même heure que les précédentes, à la même place, par le même microbe, employé en même quantité. Le lendemain, toutes sont vives, alertes, mangent, gloussent".  
Extrait des "carnets d'expériences" de Pasteur (septembre 1885)

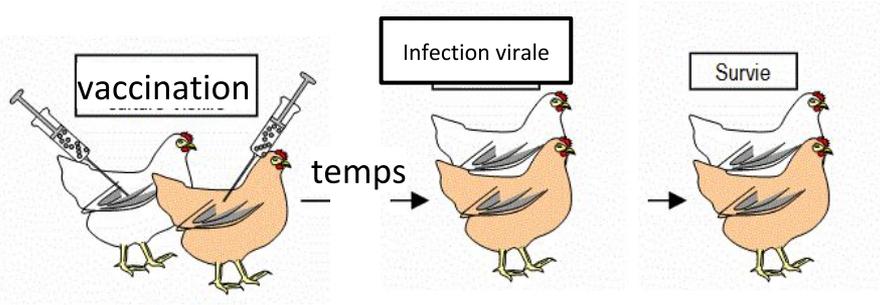


# La vaccination est basée sur la mémoire immunitaire



# La vaccination : bénéfices individuels et collectifs

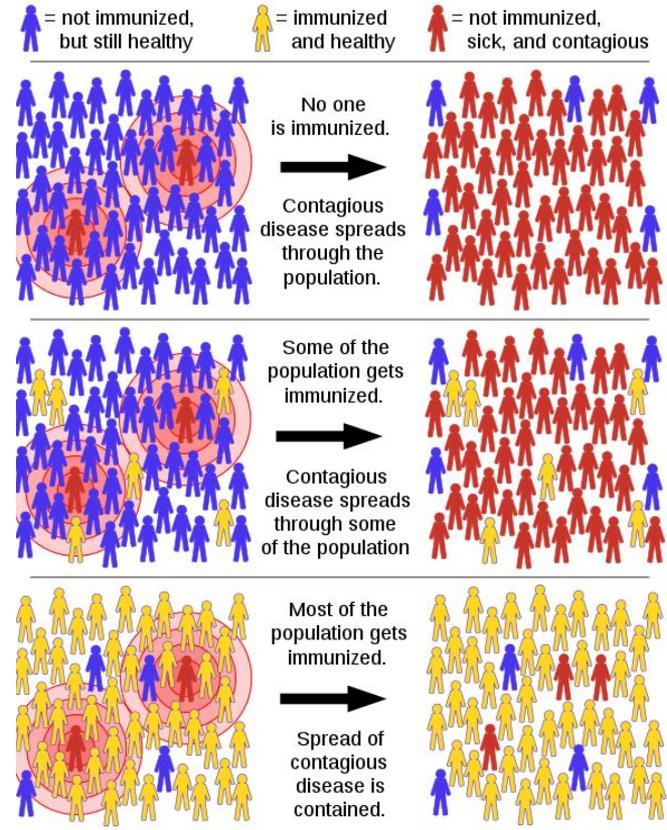
## Bénéfices individuel : protection



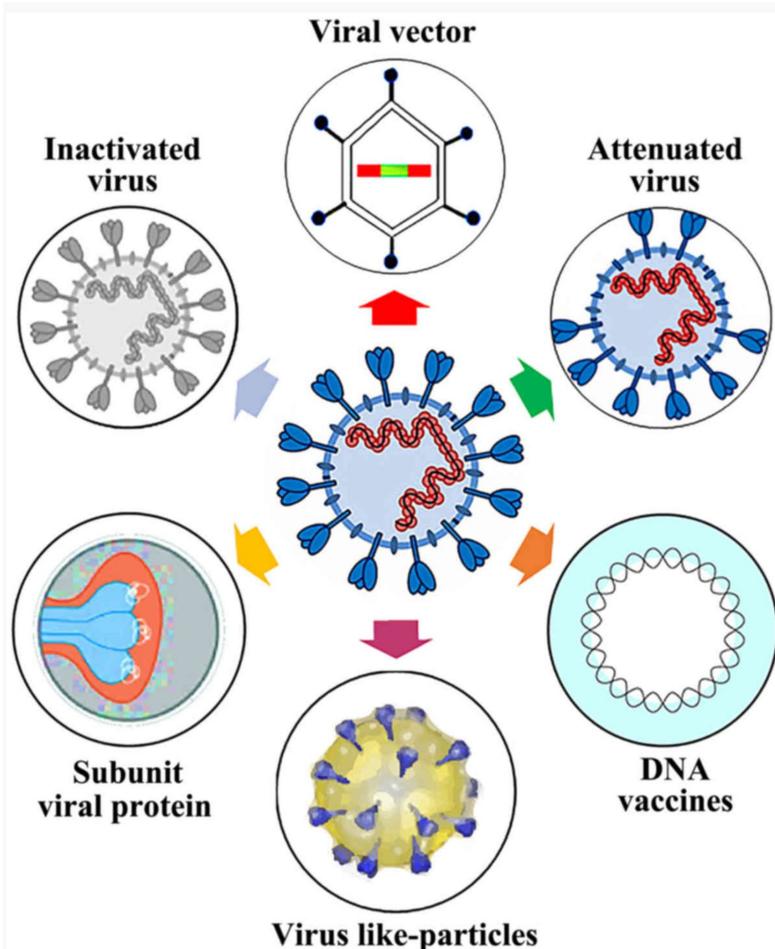
## Risque effets indésirables

- Réaction lors de la vaccination
- Protection incomplète
- Adjuvants
- Désordre immunitaires

## Bénéfices collectifs : immunité collective



# Différentes stratégies vaccinales contre la covid-19

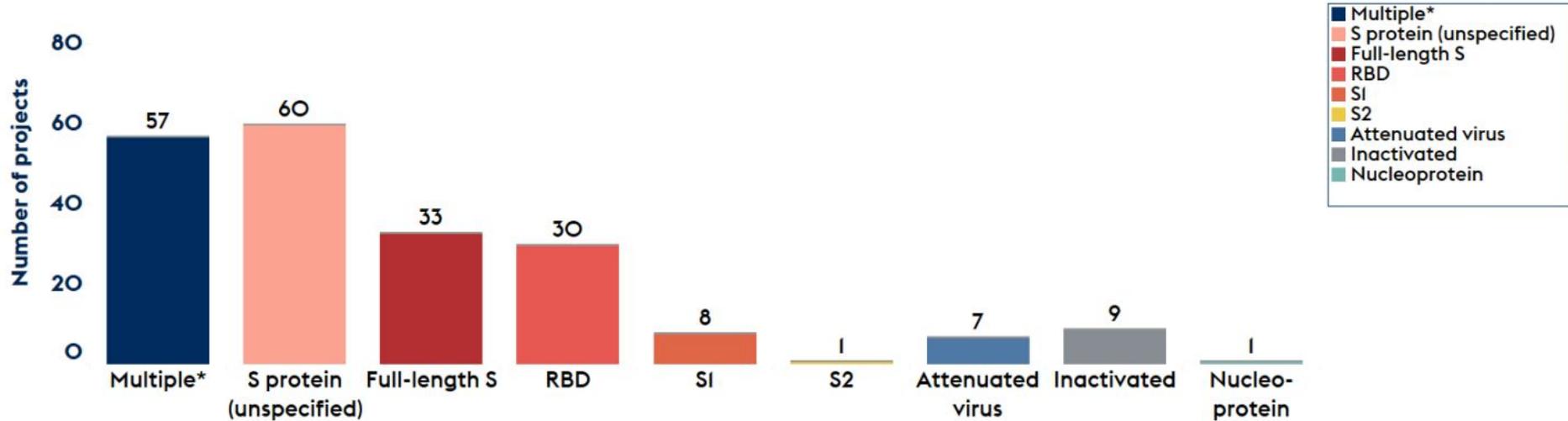


- Virus inactivé
- Virus atténué
- Vecteur viral
- Pseudo-particules virales
- Sous-unités protéiques
- Vaccin ADN/ARN

Chaque stratégie a des avantages et des inconvénients :

- Qualité de l'immunité induite (B versus T)
- Risques et bénéfices différents pour chaque type de vaccin

# Protéines ciblées par les vaccins



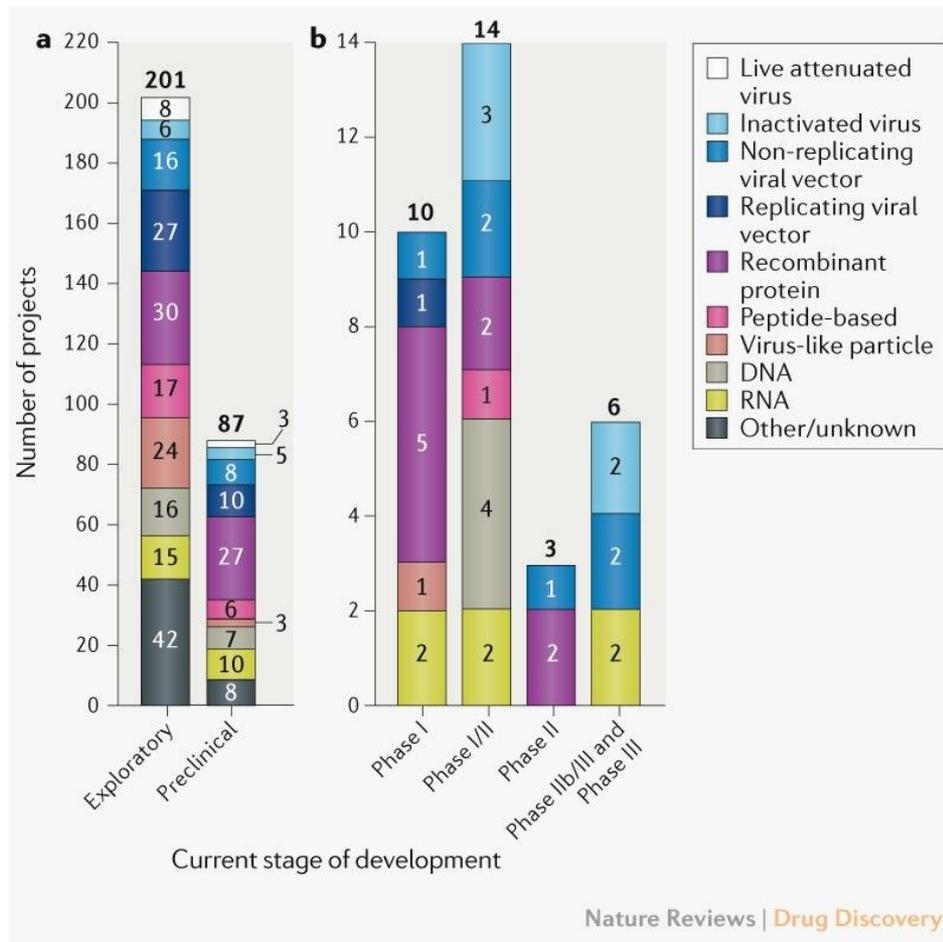
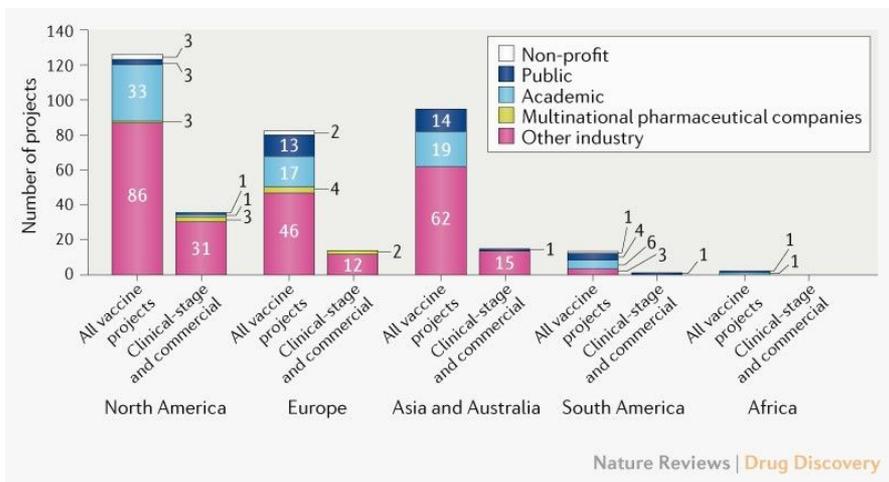
Supplementary Figure 1 | **Profile of COVID-19 vaccine projects by antigen target.** \*Multiple: vaccine projects target more than one antigen in their approach. The data is for projects with available information only. See Supplementary Box 1 for details of the data and analysis.

- **Hamster**
  - Infection efficace, transmission entre congénères, perte de poids
  - Manque d'outils d'étude chez cette espèce
- **Souris**
  - Pas susceptible naturellement à l'infection
  - Il existe des souris transgéniques hACE2
  - Nombreux outils expérimentaux et modèles pour l'étude des mécanismes réponse immunitaire
- **Furet**
  - Infection efficace, des voies respiratoire principalement et transmission entre congénères
  - Manque d'outils d'étude chez cette espèce
- **Singes (macaques)**
  - infection efficace, mais pas de pathologie sévère
  - Réponse immunitaire efficace, et predictive (ie dose)
  - Bon modèle pour le suivi virologique (vaccin et antiviraux)
  - Coût et disponibilité

# Différentes stratégies vaccinales

Début septembre 2020

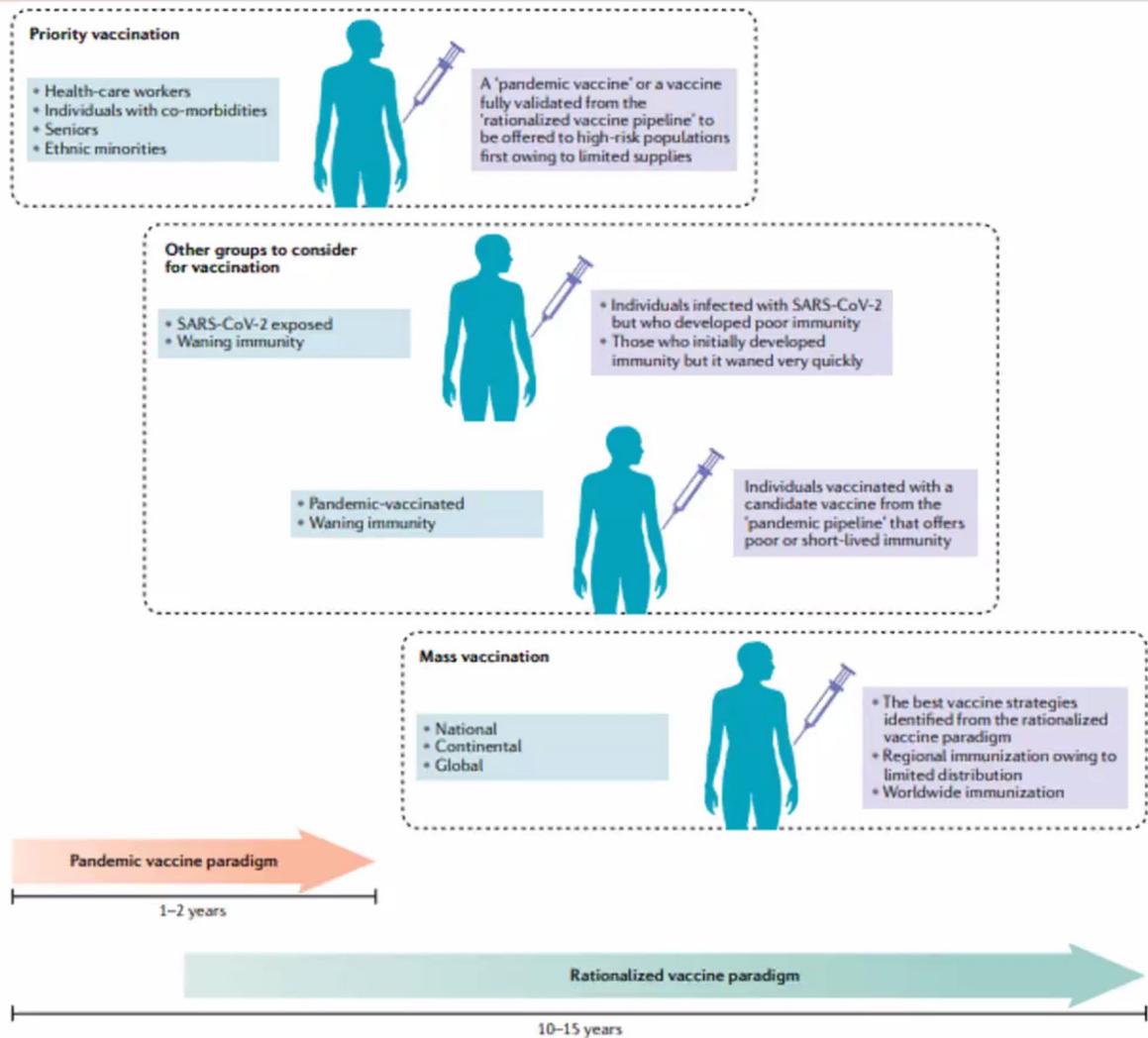
- 321 candidats vaccins en test
- 33 candidats vaccins en phase clinique
- 280 000 participants
- 34 pays



# Stratégies de vaccination des populations

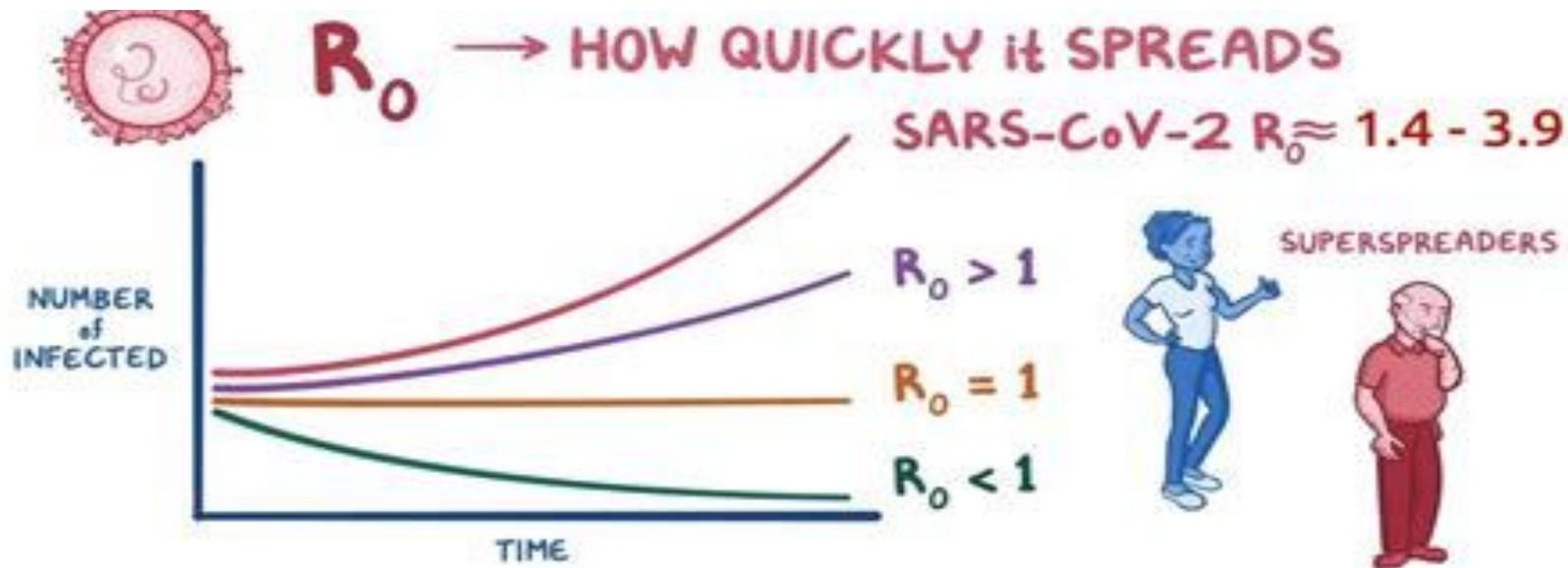
## Priorités

- Personnels de santé
- Personnes avec forte comorbidité
- Les seniors (si on dispose d'un vaccin qui fonctionne pour eux)
- Personnes très exposées (par exemple enseignants)



- **Un vaccin efficace est-il possible?**
  - Réponse en anticorps
  - Immunité cellulaire (cellules cytotoxiques)
  - Protection contre l'infection avec réduction des lésions pulmonaires
  - Réduction de la charge virale et de la contagion
- **L'immunité sera-t-elle durable ?**
  - En raison de la qualité de la réponse immunitaire
  - En raison de l'évolution du virus
- **Le vaccin sera-t-il efficace pour toute la population ?**
  - En fonction de l'âge ?
  - En fonction des HLA ou autres génotype ?
- **Y aura-t-il des effets adverses ?**
  - Un risque de favoriser la production d'anticorps facilitants ?
  - Réponse cellulaire (TH1/versus TH2) ?
- ....

# Contrôler la progression de l'épidémie



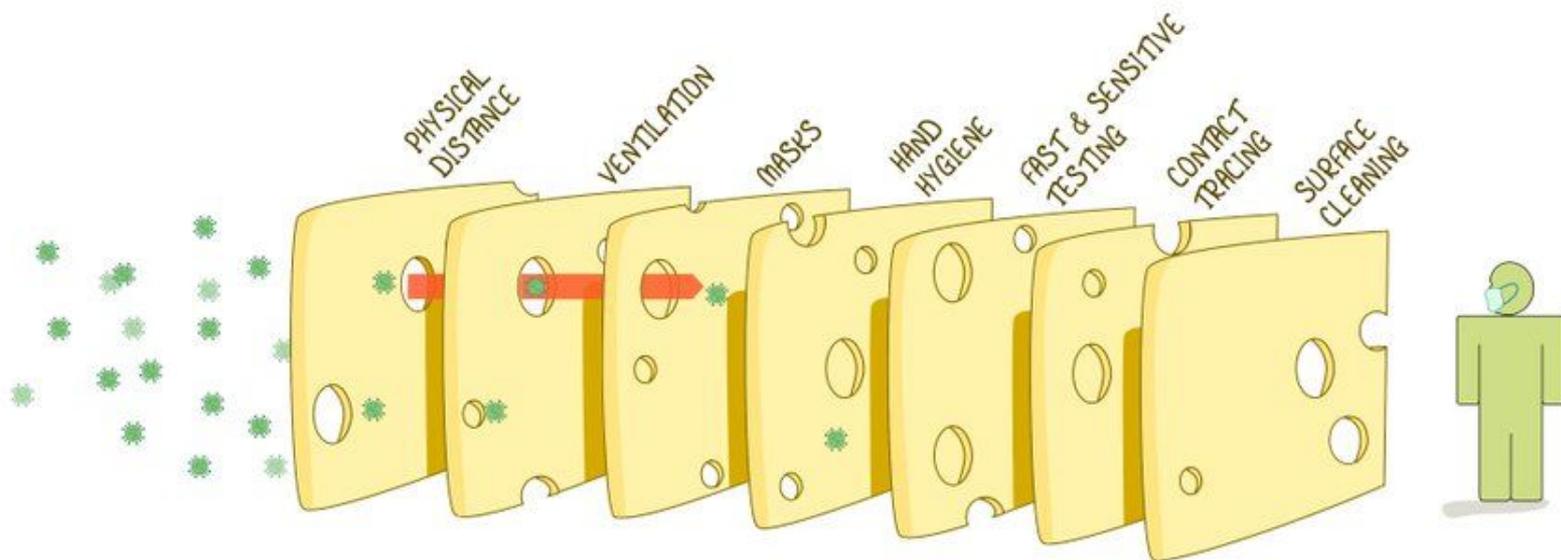
## Les principaux facteurs jouant sur le $R_0$ :

- Environnementaux et climatiques : Température, UV, + vie extérieure
- Sociaux : vie sociale, travail/étude, télétravail et fermeture bar resto, universités etc.. effet classe sociale marqué..
- Hygiène : désinfection, masques, ventilation (fenêtres), climatisation, protéger les autres si on est malade
- Immunologique: immunité de groupe vaccination
- Mesure de santé publiques : **détecter et Isoler**, charge hospitalière

**Échec des mesures de contrôle**  
=  
**confinement**

## THE SWISS CHEESE RESPIRATORY VIRUS DEFENCE

RECOGNISING THAT NO SINGLE INTERVENTION IS PERFECT AT PREVENTING SPREAD



EACH INTERVENTION (LAYER) HAS IMPERFECTIONS (HOLES).  
MULTIPLE LAYERS IMPROVE SUCCESS.

# Que peut on faire pour mieux contrôler l'épidémie?

Nouveau coronavirus

Actualisé au 3.6.2020

**VOICI COMMENT NOUS PROTÉGER:**



Suivre impérativement les nouvelles règles :

✓ Test



En cas de symptômes, se faire tester tout de suite et rester à la maison.

✓ Traçage



Chaque fois que c'est possible, fournir ses coordonnées pour le traçage.

✓ Isolement/quarantaine



En cas de test positif : isolement.  
En cas de contact avec une personne testée positive : quarantaine.

Pour rappel :

✓



Garder ses distances.

✓



Raccommodé : un masque si on ne peut pas garder ses distances.

✓



Se laver soigneusement les mains.

✓



Éviter les poignées de main.

✓



Tousser et éternuer dans un mouchoir ou dans le creux de coude.

✓



Toujours téléphoner avant d'aller chez le médecin ou aux urgences.

✓



Si possible, continuer de travailler à la maison.

[www.ofsp-coronavirus.ch](http://www.ofsp-coronavirus.ch)

Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Swiss Confederation

Bundesamt für Gesundheit BAG  
Office fédéral de la santé publique OFSP  
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP  
Uffizi federal da sanadad publica UFSP



Scan for translation.

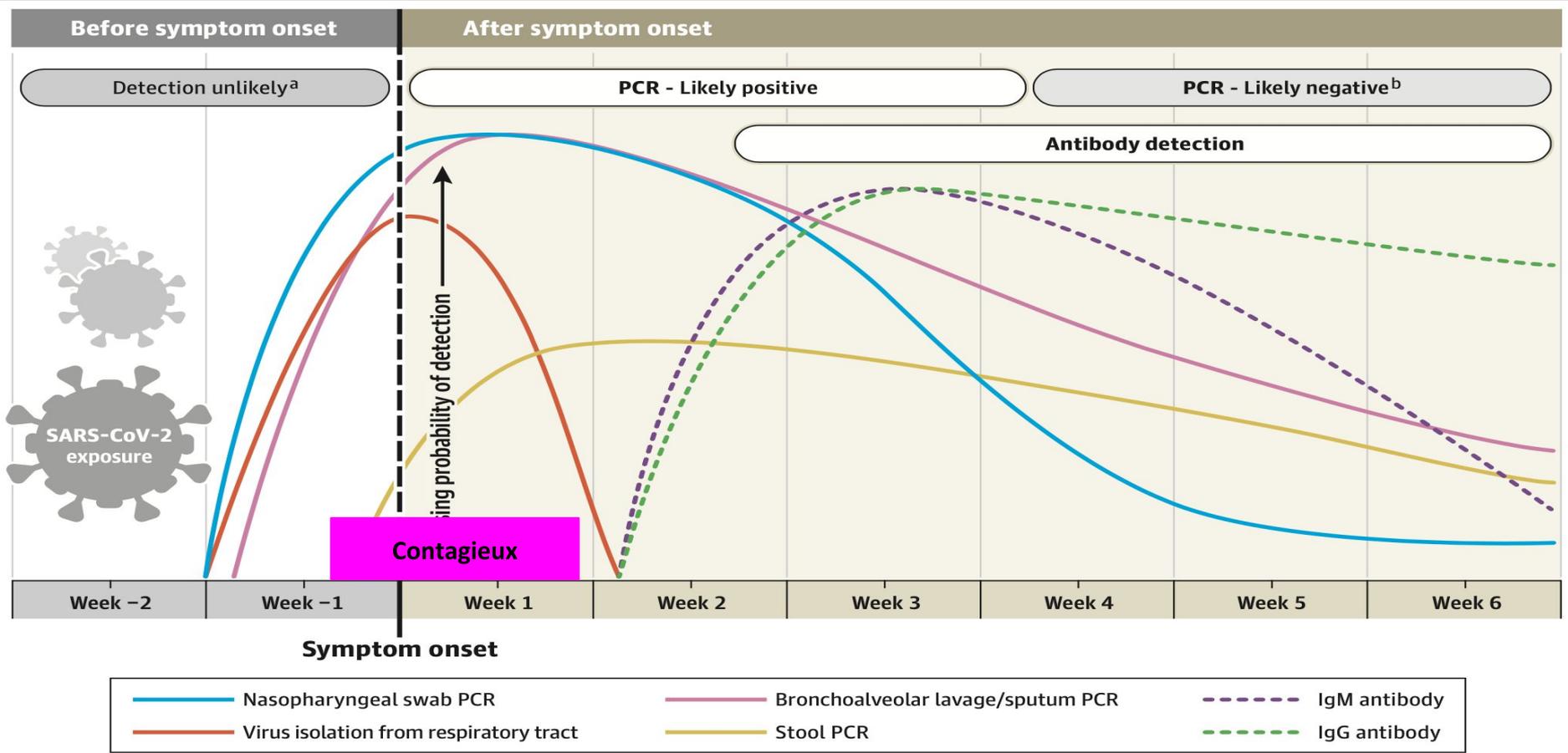
## Mesures individuelles

- Masques (different types, port)
- Hygiène
- Distance physique (aerosols)
- Vigilance accrue (diarrhée, toux, fièvre rhume)

## Mesures collectives

- Mieux protéger nos aînés
- Tests **rapides** et fiables
- Mieux tracer les cas contacts
- **ISOLEMENT** : contaminations domestiques importantes (en chine lors de la première vague, the lancet journal)

# Stratégie de gestion de la propagation du SARS-Cov-2



Détecter & isoler

*Débat*

*Diapos supplémentaires – Etienne Decroly*

# Les phases du développement de vaccins

Pre-clinical



Lab studies  
Animals

Phase I



Tens of people

Phase II



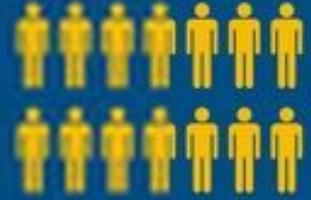
Hundreds of  
people

Phase III



Thousands of  
people

Phase IV

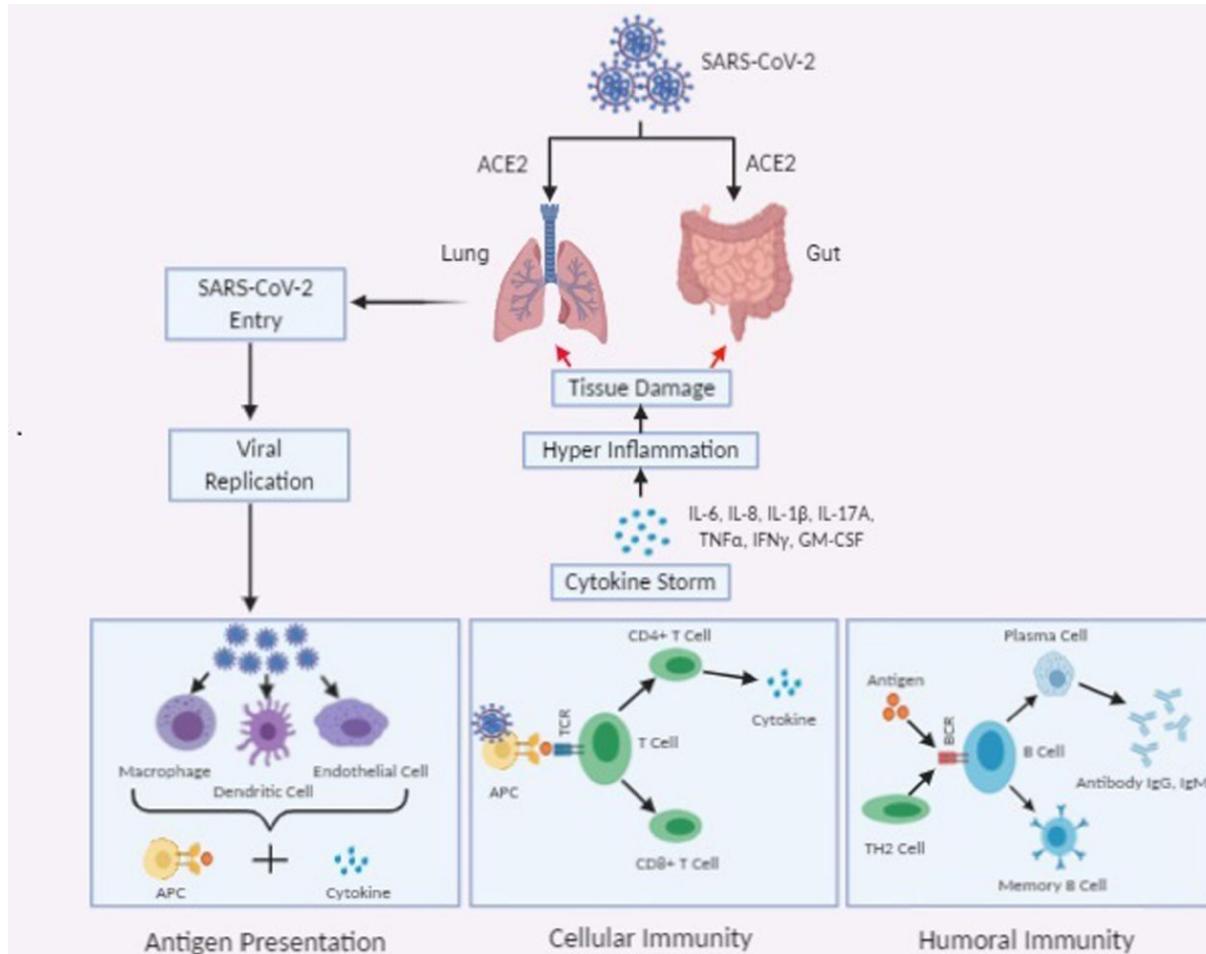


Hundreds of  
thousands of  
people

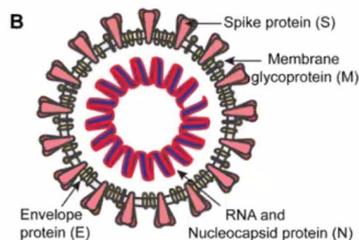
Pre-licensure tests

Post-licensure tests

# Immunopathologie de la Covid-19



# Quelles sont les protéines ciblées



## ► M & E :

=> faible immunogénicité. **Peu utilisées en vaccination.**

## ► N :

⇒ Réponse anticorps contre N chez la majorité des **patients** infectés

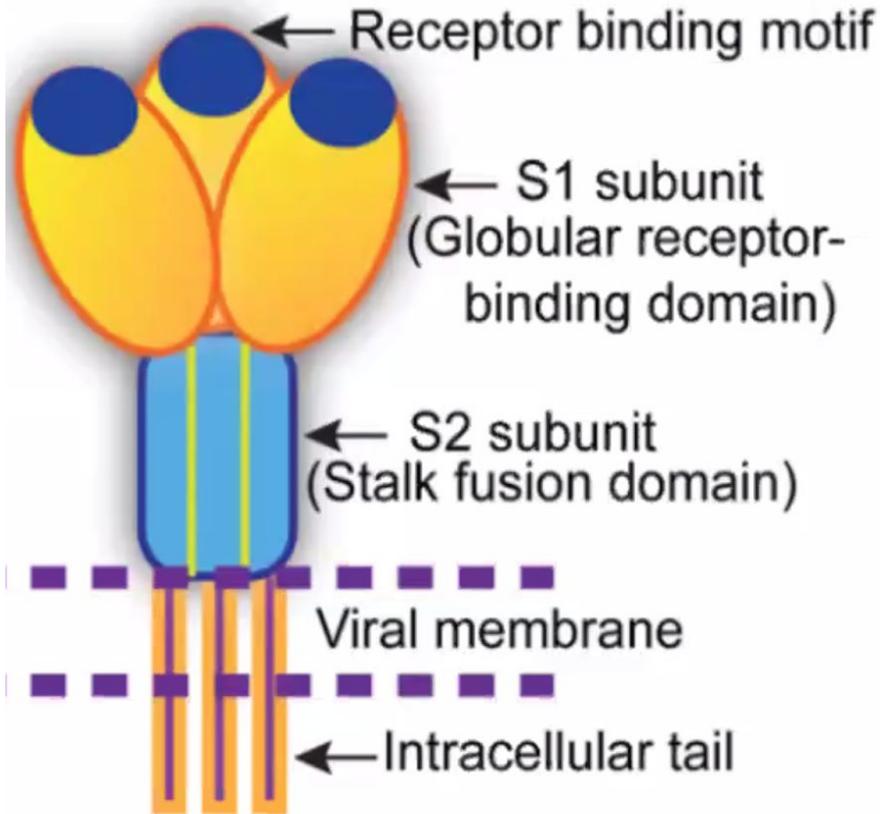
⇒ Réponse T CD4 et CD8 chez la **souris** vaccinée mais pas de protection et sévérité augmentée

## ► S :

⇒ Cible principale de la réponse neutralisante

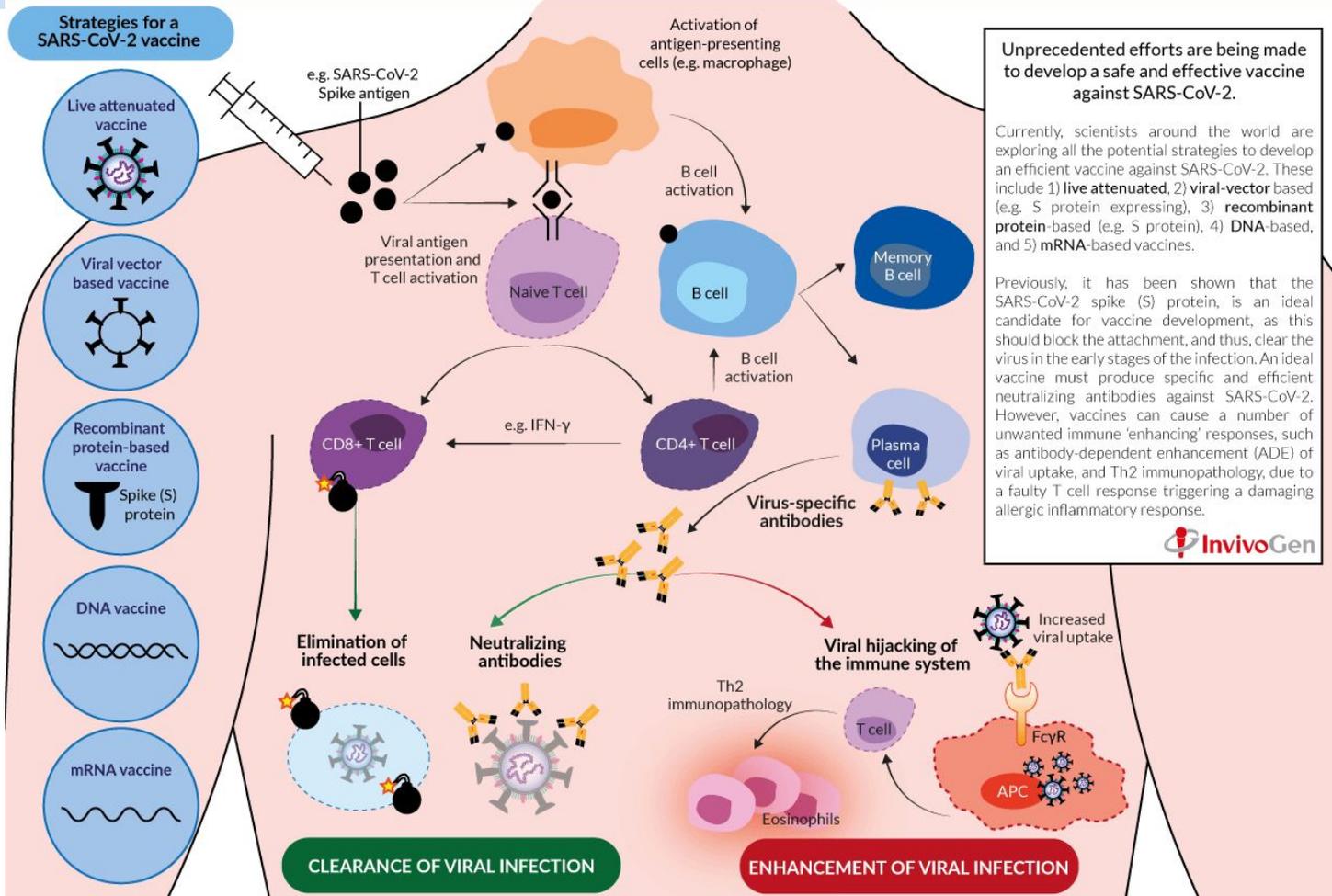
⇒ Vaccination et transfert passif induisent une protection **chez la souris.**

# La protéine S est principalement ciblée

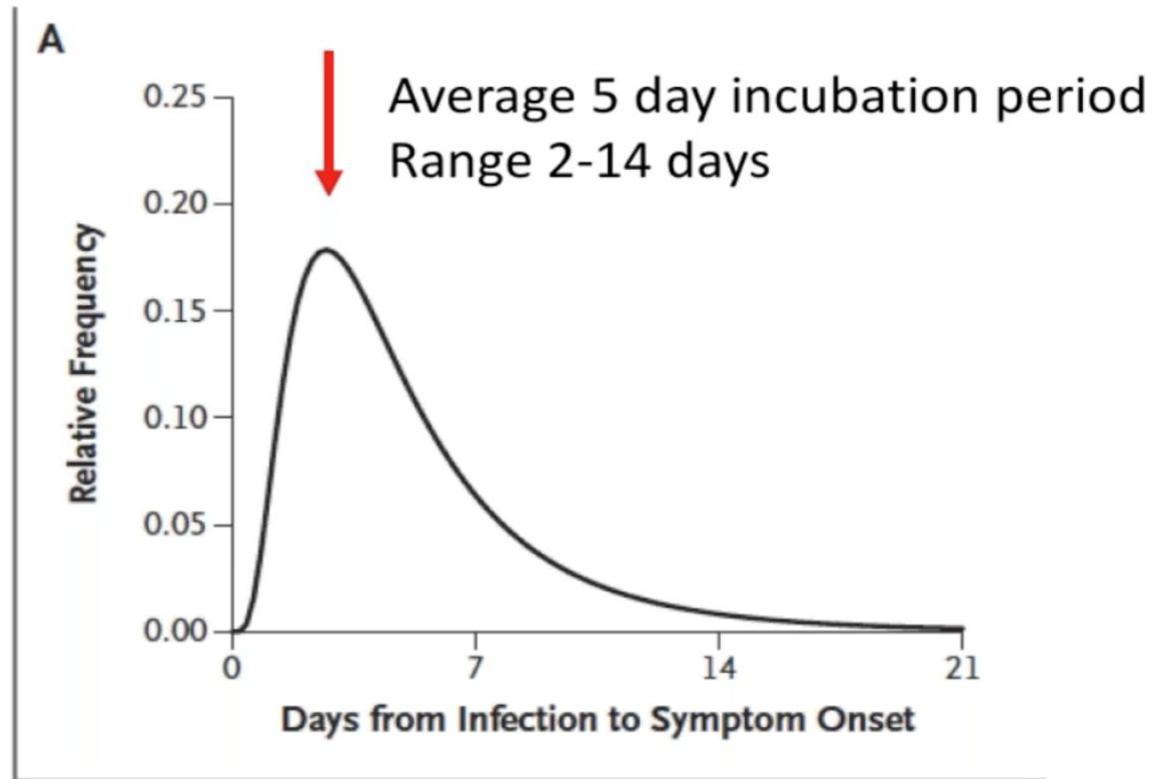


- Chez les patients
  - S est l'antigène majeur
  - N est aussi immunogène mais réponse TCD4 et CD8 ne semble pas protective (sévérité)
- Des anticorps reconnaissant S peuvent être neutralisants
- Le RBD est conservé et très antigénique
- Stabilisation de la conformation de pré-fusion (délétion site furine).
- Difficultés potentielles :
  - échappement
  - anticorps facilitants?

# Developing a successful vaccine against SARS-CoV-2



# Période d'incubation du SARS-CoV-2

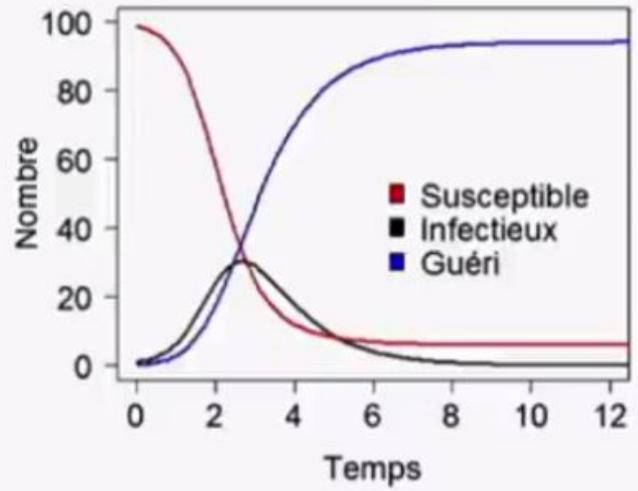


*Diapos supplémentaires – Martine Quinio*

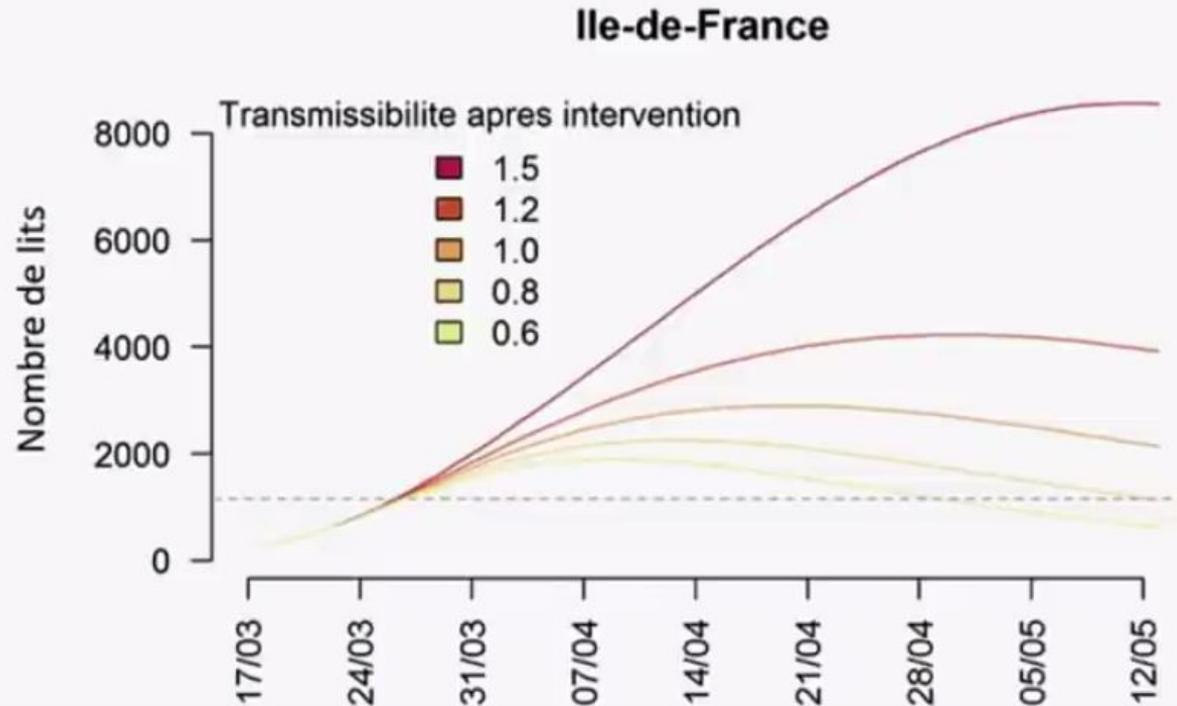
## Des modèles mathématiques pour décrire les épidémies



$$\begin{cases} \partial S / \partial t = -\beta.S.I \\ \partial I / \partial t = \beta.S.I - \gamma.I \\ \partial R / \partial t = \gamma.I \end{cases}$$

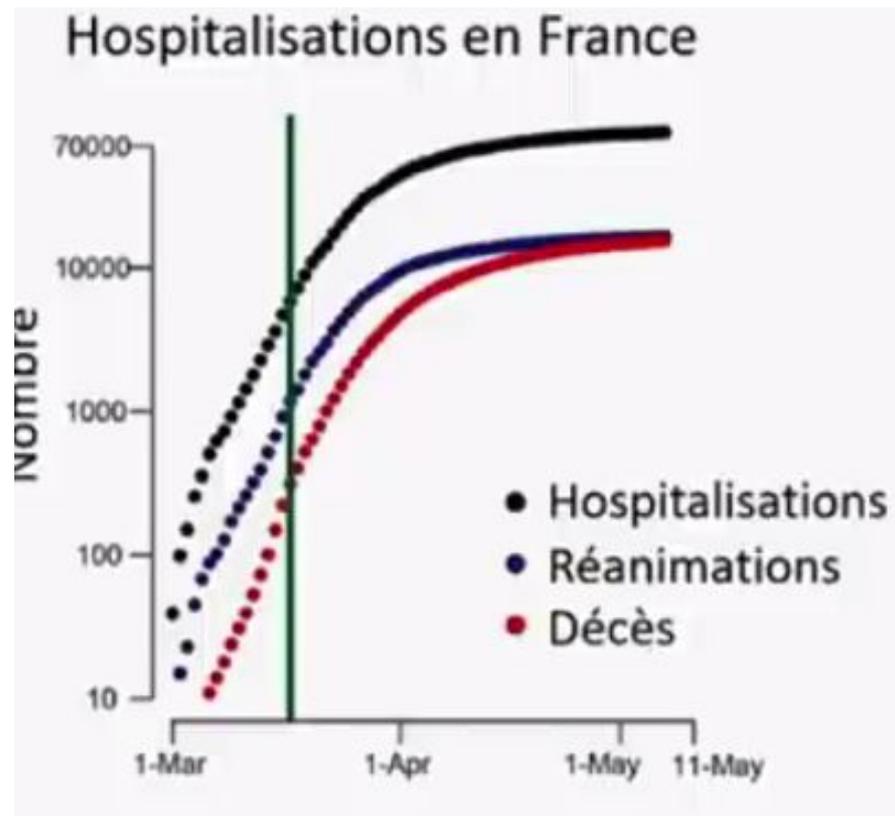


## Evaluation des besoins de lits de réanimation, 20 mars 2020



# Progression exponentielle...au début

- La croissance est très rapide au début de l'épidémie, puis décroissance plus lente après le "pic".
- Jeu d'échec et grains de blé
- Exponentielle: Qu'est-ce cela veut dire?
- Avantages et inconvénients de l'indicateur R (taux MOYEN de reproduction)
- Pas de courbe en "cloche" , pas d'axe de symétrie vertical.
- Pas de courbe de Gauss!
- "Loi logistique"



[https://infos.pasteur.fr/optiext/optiextension.dll?ID=zsA4tSi%2BBrq2AVqkznZF1h0BlfgxotoC\\_wXkkjkBfZ8X44onqNI4UIdenPIp23AcVYAvQ4vF4Y7XmXYZNsWRg%2B62RD\\_0uzf](https://infos.pasteur.fr/optiext/optiextension.dll?ID=zsA4tSi%2BBrq2AVqkznZF1h0BlfgxotoC_wXkkjkBfZ8X44onqNI4UIdenPIp23AcVYAvQ4vF4Y7XmXYZNsWRg%2B62RD_0uzf)

## Comparaison printemps/automne

Réanimation Covid du 16/3 au 31 mai <b>6 Octobre</b>		
	<15 ans	<1% <b>&lt;1%</b>
	15-44 ans	8% <b>6%</b>
	45-64 ans	37% <b>31%</b>
	65-74 ans	37% <b>31%</b>
	>75 ans	18% <b>29%</b>

# Âges des personnes hospitalisées

## Parmi les personnes hospitalisées :

- L'âge médian des patients est de **71 ans** et **53% sont des hommes**.
- Parmi les personnes hospitalisées le 6 octobre : 33% se trouvaient en **Ile-de-France**, 13% en **Auvergne-Rhône-Alpes** et 11% en **Provence-Alpes-Côte-d'Azur**.

## Pourcentage de personnes hospitalisées et en réanimation pour COVID-19 le 6 octobre

Classe d'âge (an)	Hospitalisations (%)	Dont réanimations (%)
0-14	<1	<1
15-44	6	6
45-64	22	31
65-74	23	31
+ de 75	48	29