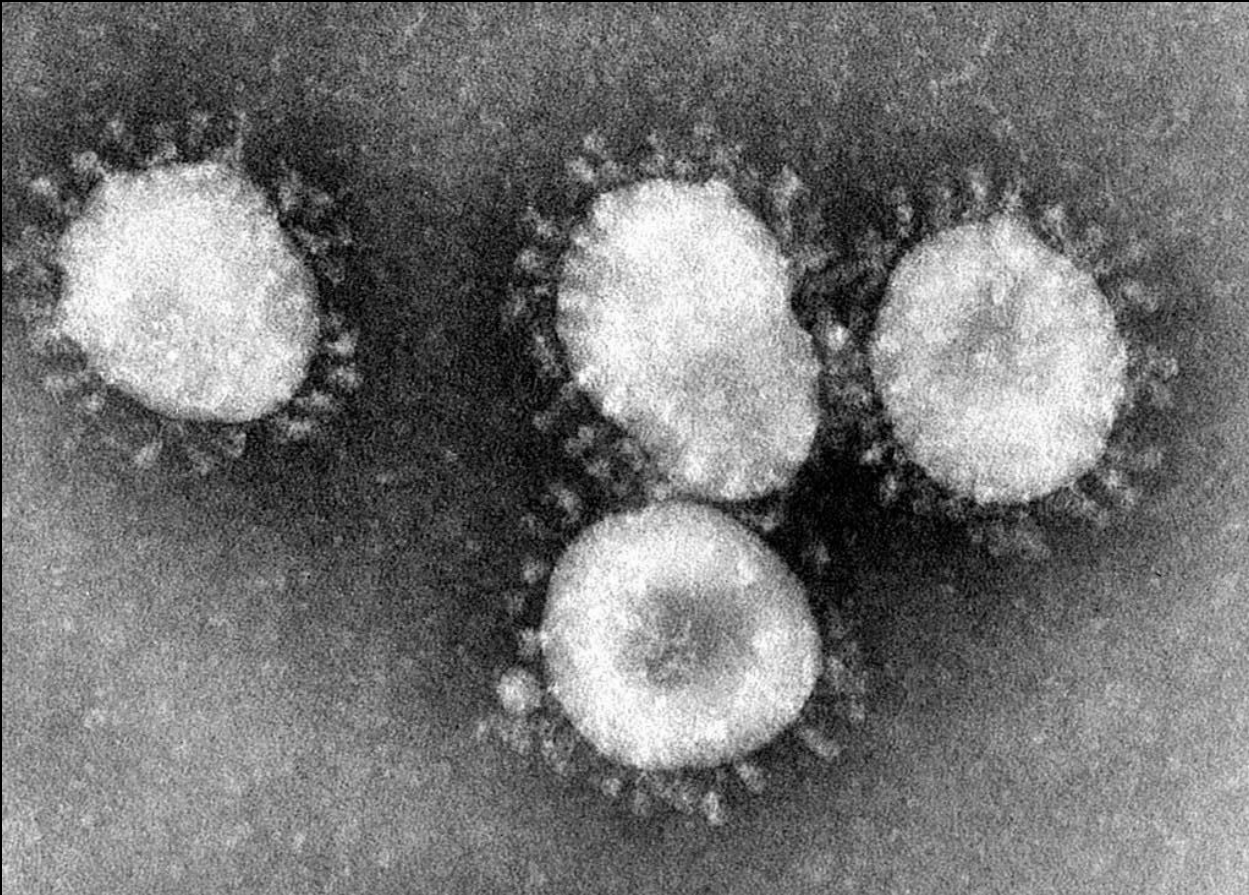


La pandémie de Covid-19



Patrick Berche
9 mars 2021

Le début de l'épidémie de Covi-19, Wuhan

Wuhan 11 millions
Hubei 58,5 millions



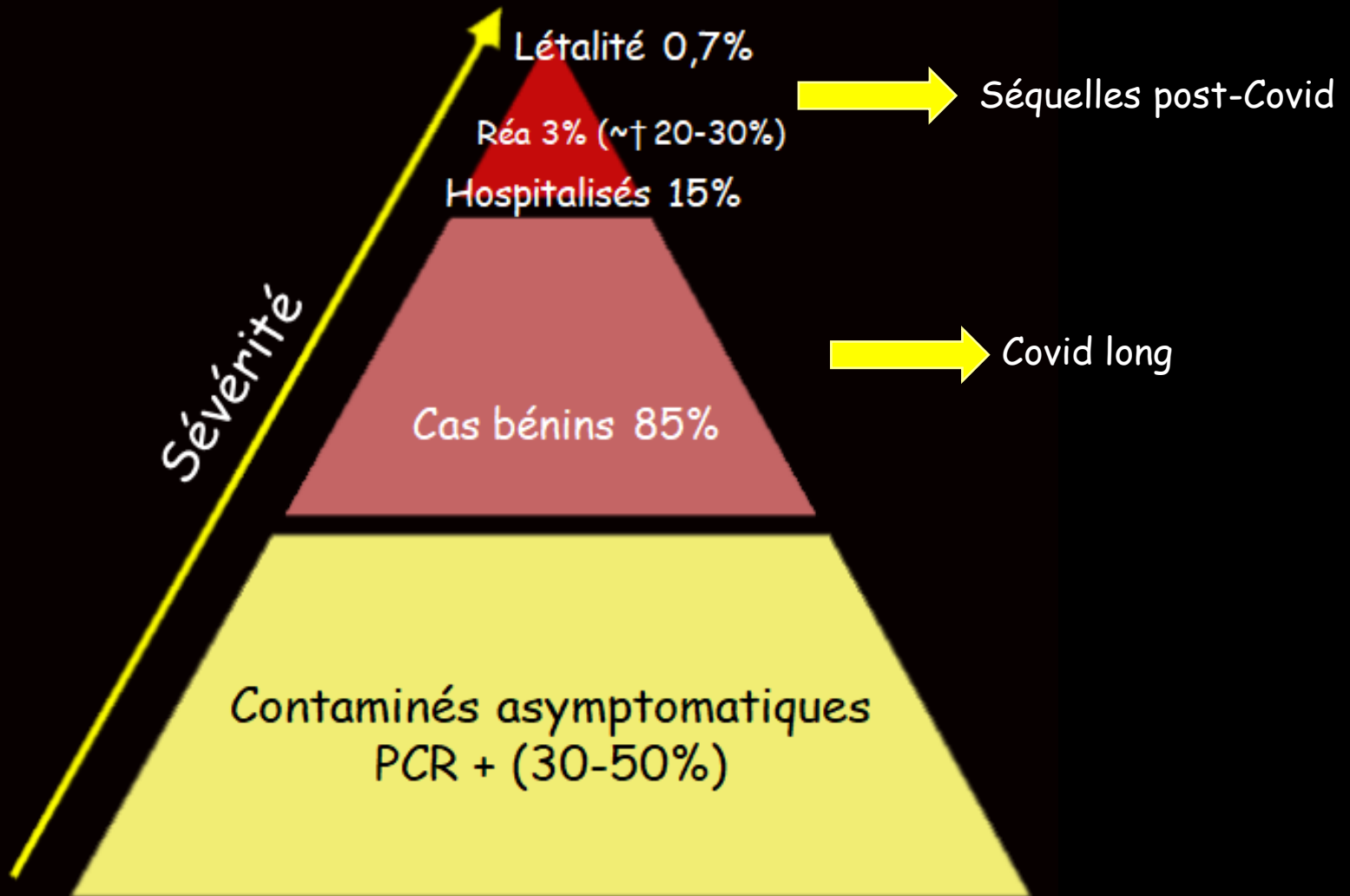
L'alerte

- ❑ 1^{er} déc. 2019, le 1^{er} patient (officiel)
- ❑ 20 déc. 2019, description d'une pneumonie inconnue.
- ❑ 30 déc. 2019, Li Wenliang alerte 7 collègues médecins sur un groupe de discussion, leur conseillant de se protéger contre ce nouveau virus lors de leurs consultations. Arrestation.
- ❑ 2 janv. 2020, nouveau virus révélé par PCR: 41 cas/59 testés: 2/3 tiers ont fréquenté le marché de Wuhan
- ❑ 7 janv. 2020 : identification du coronavirus
- ❑ 9 janv. 2020, 1^e décès (61 ans), 14 janv. 2^e décès (69 ans)
- ❑ 10 janv. 2020, publication du génome du coronavirus (Shanghai).
- ❑ 20 janv. 2020, annonce officielle, transmission inter-humaine confirmée



Li Wenliang 34 ans, Covid 10 janv. 1^e signes, PCR + 1^{er} février, décès 7 février

La Covid-19 (CoronaVirusDisease-19)



La Covid-19

*CO*rona*V*irus *I*nfectious *D*isease 2019

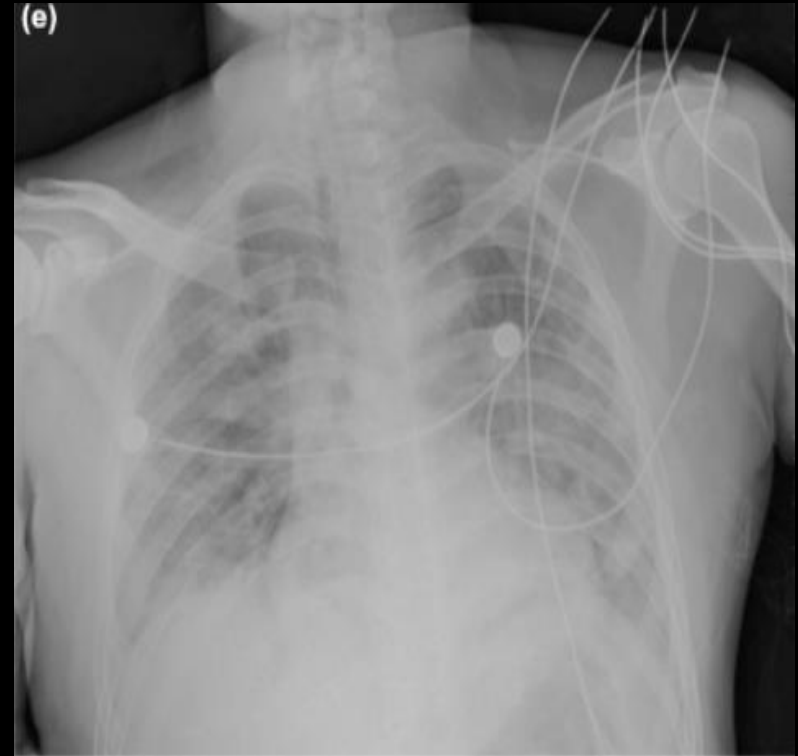
Incubation: 3-5 j < 14 j.

➤ bénins: 85% (7-10 j.)

- fièvre, fatigue
- céphalées
- toux sèche
- mal de gorge
- rhinite
- éternuement
- diarrhée (5-10%)
- Anosmie, ageusie

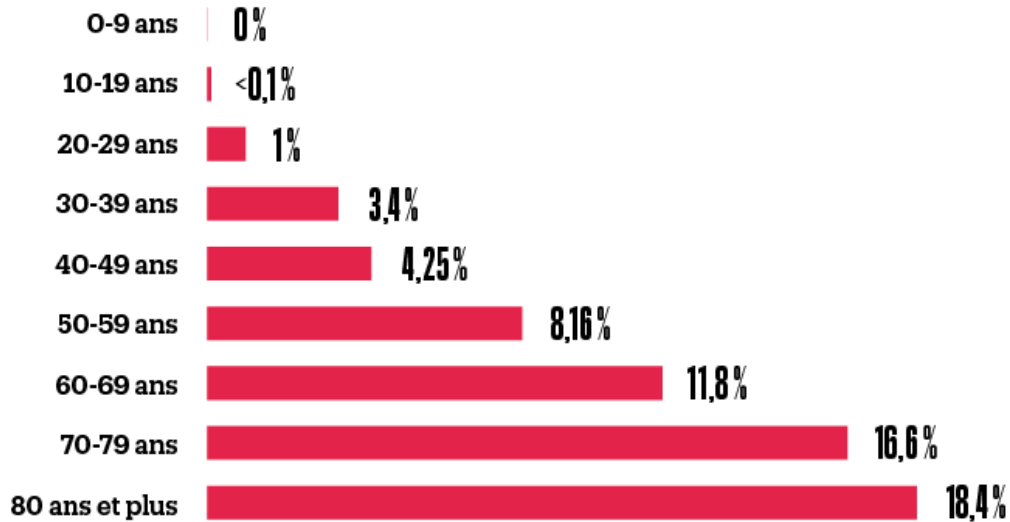
➤ graves 15% (2-3 semaines)

- Pneumopathie aigüe avec gêne respiratoire
- Aggravation brutale 7-8^e j : "orage cytokinique" avec **détresse respiratoire aiguë**
- Accidents thromboemboliques: embolie pulmonaire, AVC
- Myocardites et atteintes neurologiques
- défaillance multiviscérale
- Décès: 2/3 personnes âgées avec ou sans comorbidités



Mortalité selon l'âge et le sexe

Taux d'hospitalisation



Létalité: 0,6% (France)

Age groupes	hommes	femmes
<20	0,001	<0,001
20-29	0,007	0,007
30-39	0,03	0,01
40-49	0,06	0,04
50-59	0,2	0,2
60-69	1	0,6
70-79	2,9	1,7
80+	13,2	5,4
moyenne	0,6	0,4

Différence selon l'âge

- < 18 ans : 0 (asymptomatiques) 16 millions
- 19-49 ans : 16 % 24 millions
- 50-64 ans : 43 % 13 millions
- > 65 ans : 59 % 14 millions

Différence selon le sexe

- 59 % hommes
- 41 % femmes

Covid long ou syndrome chronique post-Covid

Les symptômes nouveaux ou persistants après 4 semaines

□ Après Covid-19 bénin ou grave

Symptômes fréquents : anosmie, fatigue, essoufflement, maux de tête, faiblesse musculaire, douleurs thoraciques, troubles digestifs, du sommeil, de concentration, obnubilation...

- soit un seul ou plusieurs symptômes : fatigue ++, essoufflement, anosmie...

Évolution des symptômes : exacerbation avec alternance d'amélioration

- Patients hospitalisés : plus longtemps à récupérer
- Personnes à risque : personnes âgées et femmes présentant un grand nombre de symptômes la 1^e semaine.

□ Après Covid-19 grave: séquelles post-réanimation

➤ Une étude britannique (janv 2021) sur 47 780 hospitalisées: 30% réadmis à l'hôpital dans les 140 jours, pour des problèmes cardiaques, rénaux, hépatiques, neurologiques.

□ Mécanisme du Covid long

- Activation immunitaire ou inflammatoire trop importante, persistance virale peu probable

Traitements

- Traitements symptomatiques : anticoagulants, anti-inflammatoires (dexaméthazone, anti-IL-6...), oxygène...
- Traitements antiviraux: difficultés d'évaluation (guérison spontanée, formes sévères...).

 - Anti-HIV, favipiravir, remdésivir, ritonavir...
 - Anti-parasitaires: chloroquine, ivermectine...
 - Antibiotiques (Azithromycine...)
 - **Sérothérapie, monoclonaux...**

- Prévention +++
 - BCG
 - **Vaccins : 1-2 ans**

L'extension de l'épidémie

La pandémie de Covid-19

L'extension de l'épidémie en Chine



Hubei 51 millions: 67803 cas, 3212 décès

Chine 1400 millions: 84287 cas, 4642 décès

Le confinement à Wuhan

23 janvier - 8 avril 2020



Les 2 hôpitaux de Wuhan construits en urgence



Centre de conférence de Wuhan



Epidémie de Covid-19 en Chine

Cas actifs en Chine
(nombre de personnes infectées)

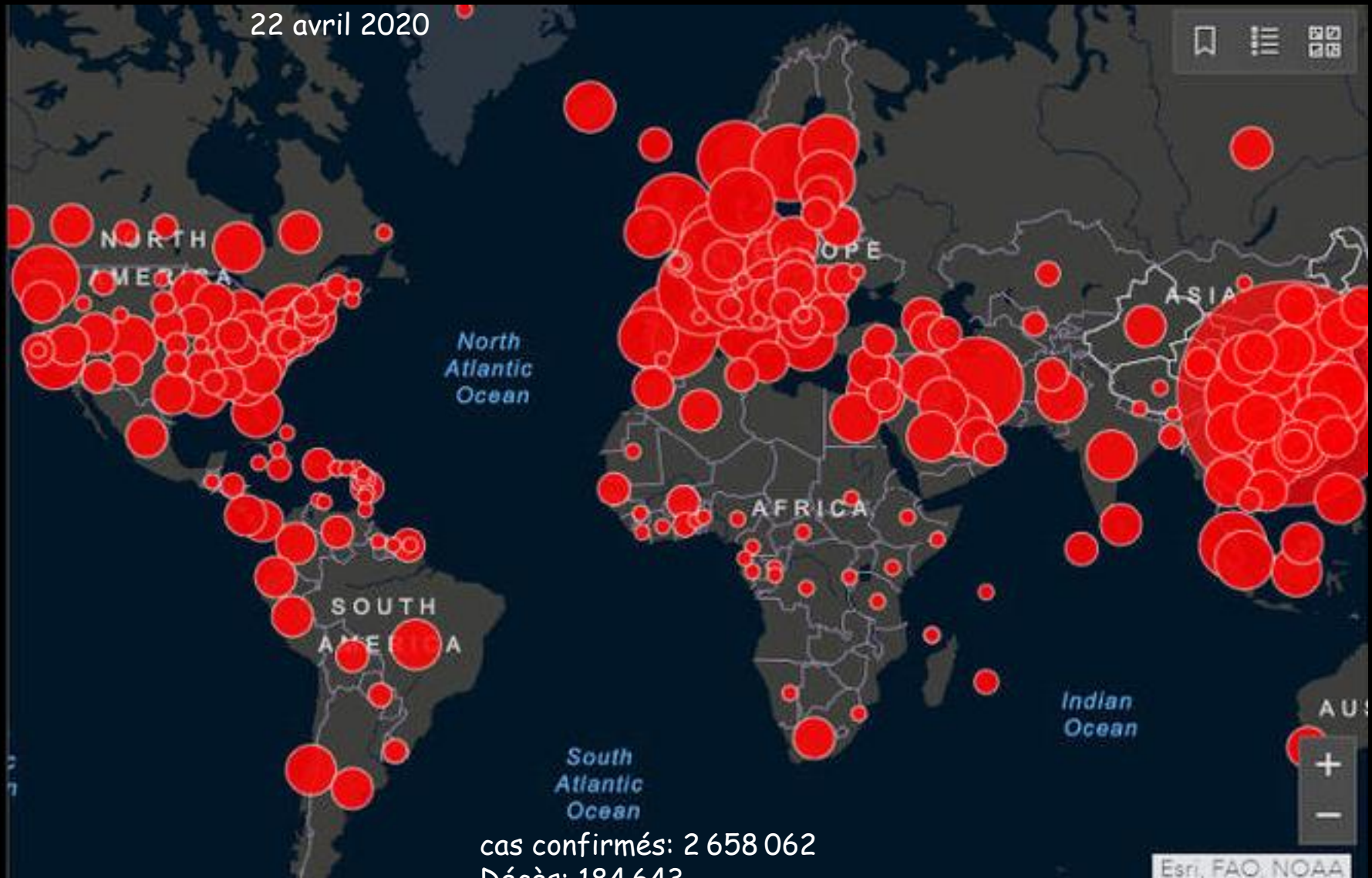


Début 15 nov. 2019, pic à 6 semaines, 10 semaines

Transports aériens mondiaux 2019



La pandémie de Covid-19

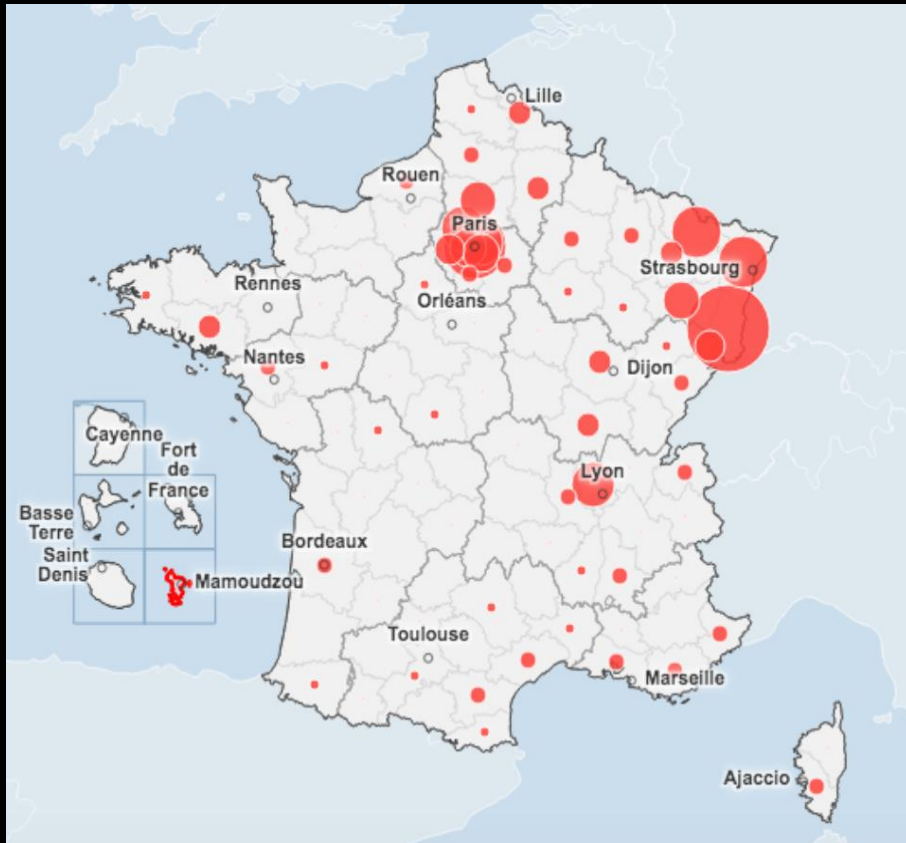


La pandémie de Covid-19



Décembre 2020
Cas déclarés 76 millions
Décès 1,7 millions décès

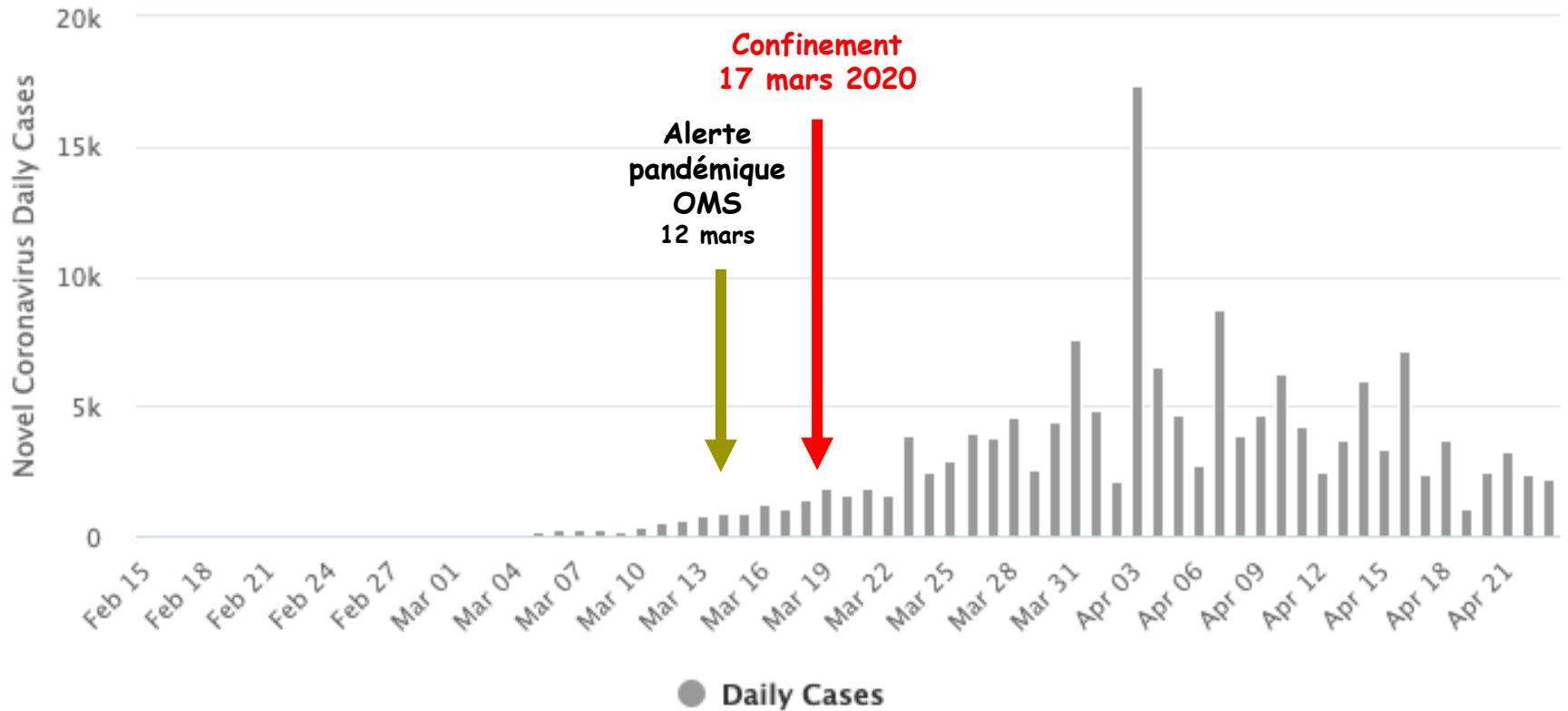
La pandémie de Covid-19 en France



Daily New Cases in France

Daily New Cases

Cases per Day
Data as of 0:00 GMT+0



Le 1^{er} confinement 17 mars 11 mai 2020



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Santé
publique
France

COVID-19

CORONAVIRUS, POUR SE PROTÉGER ET PROTÉGER LES AUTRES



Se laver très régulièrement
les mains



Tousser ou éternuer
dans son coude



Utiliser un mouchoir
à usage unique et le jeter



SI VOUS ÊTES MALADE
Porter un masque
chirurgical jetable



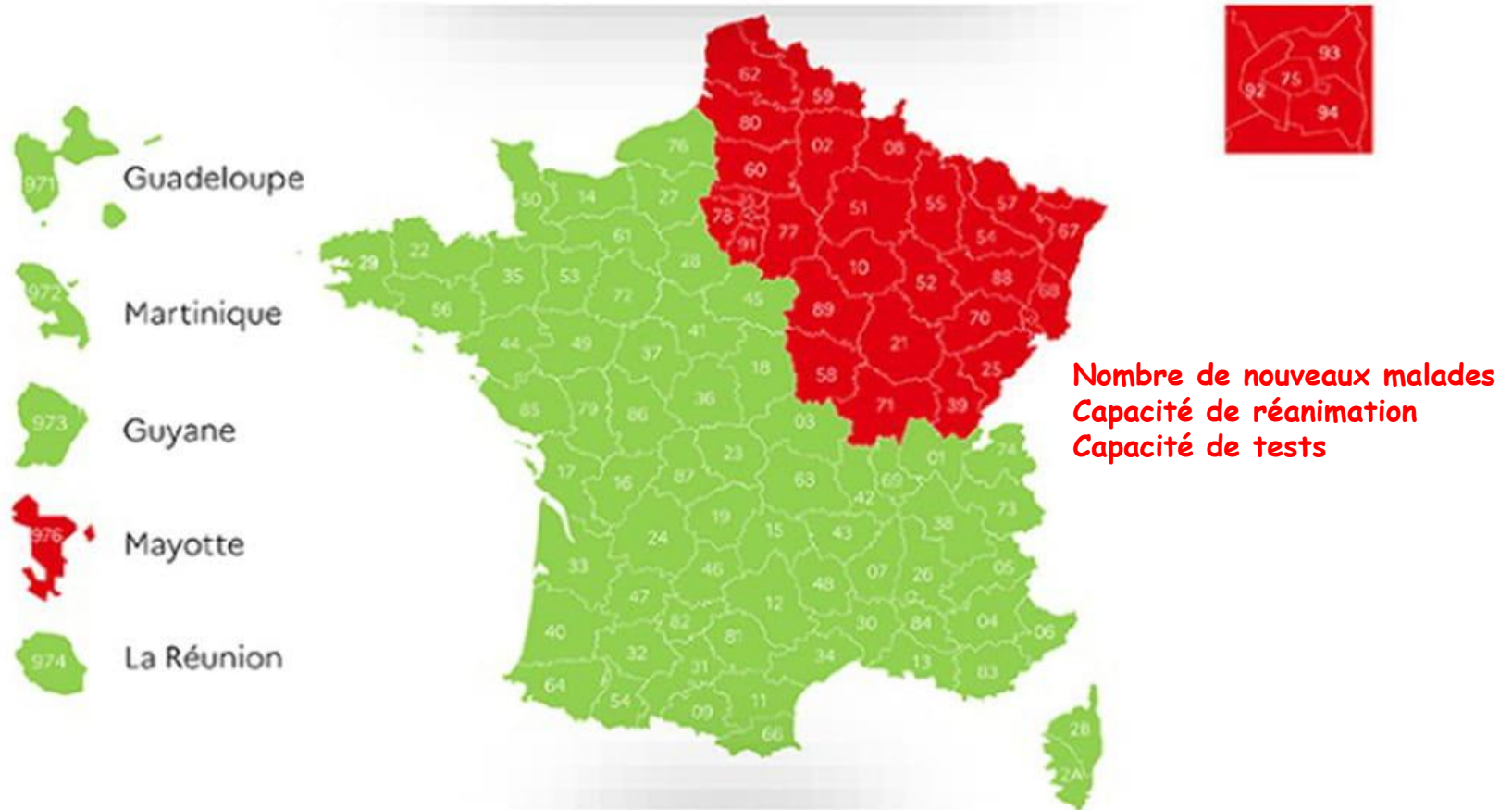
Vous avez des questions
sur le coronavirus ?

[GOUVERNEMENT.FR/INFO-CORONAVIRUS](https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus)

0 800 130 000
(appel gratuit)

France confinement 17 mars-11 mai 2020

SYNTHÈSE DES TROIS INDICATEURS



Le bilan au 7 mai 2020 France

137 779

CAS CONFIRMÉS
(+629 EN 24H)

(Source Santé publique France)

95 210

PERSONNES HOSPITALISÉES
DONT 23 208 COURS
(+728 EN 24H)

(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC)

55 027

RETOURS A DOMICILE APRÈS HOSPITALISATION
(+1 291 EN 24H)

(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC)

25 987

DÉCÈS* DONT
16 386 HOSPITALIERS
(+155 EN 24H)
A L'HÔPITAL)

(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC et signalements liés au COVID-19 dans les ESMS)

2 961

PERSONNES ACTUELLEMENT HOSPITALISÉES EN RÉANIMATION
(+99 EN 24H)

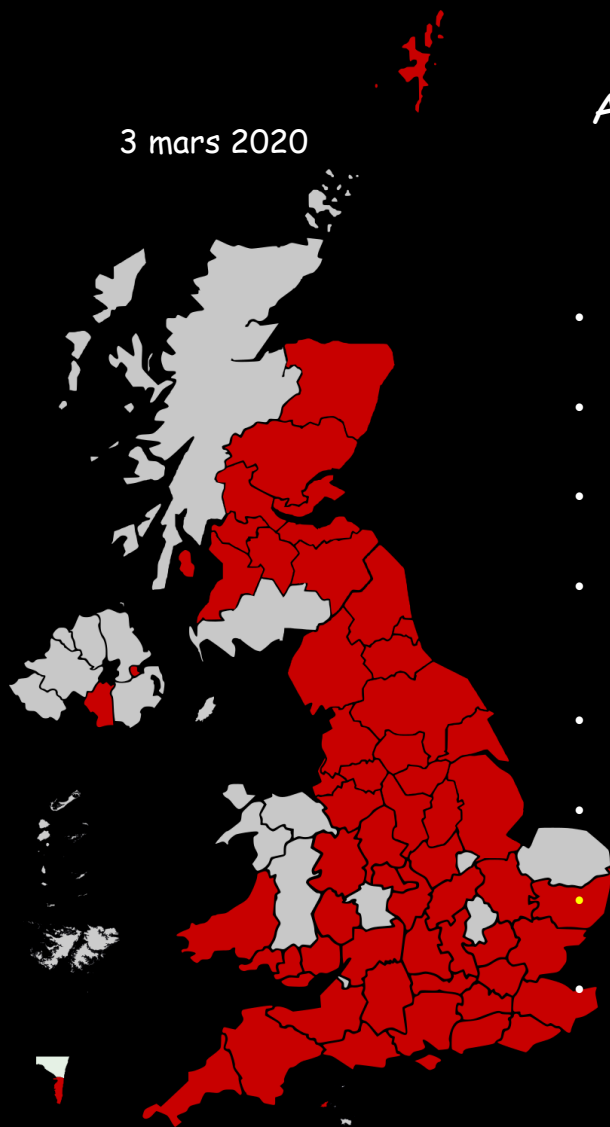
(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC)

71 665

CAS DE RESIDENTS EN ESMS ET 13 029 DÉCÈS (9 601 DÉCÈS AU SEIN DES ESMS ET 3 428 A L'HÔPITAL)**

(Source : signalements liés au COVID-19 dans les ESMS)

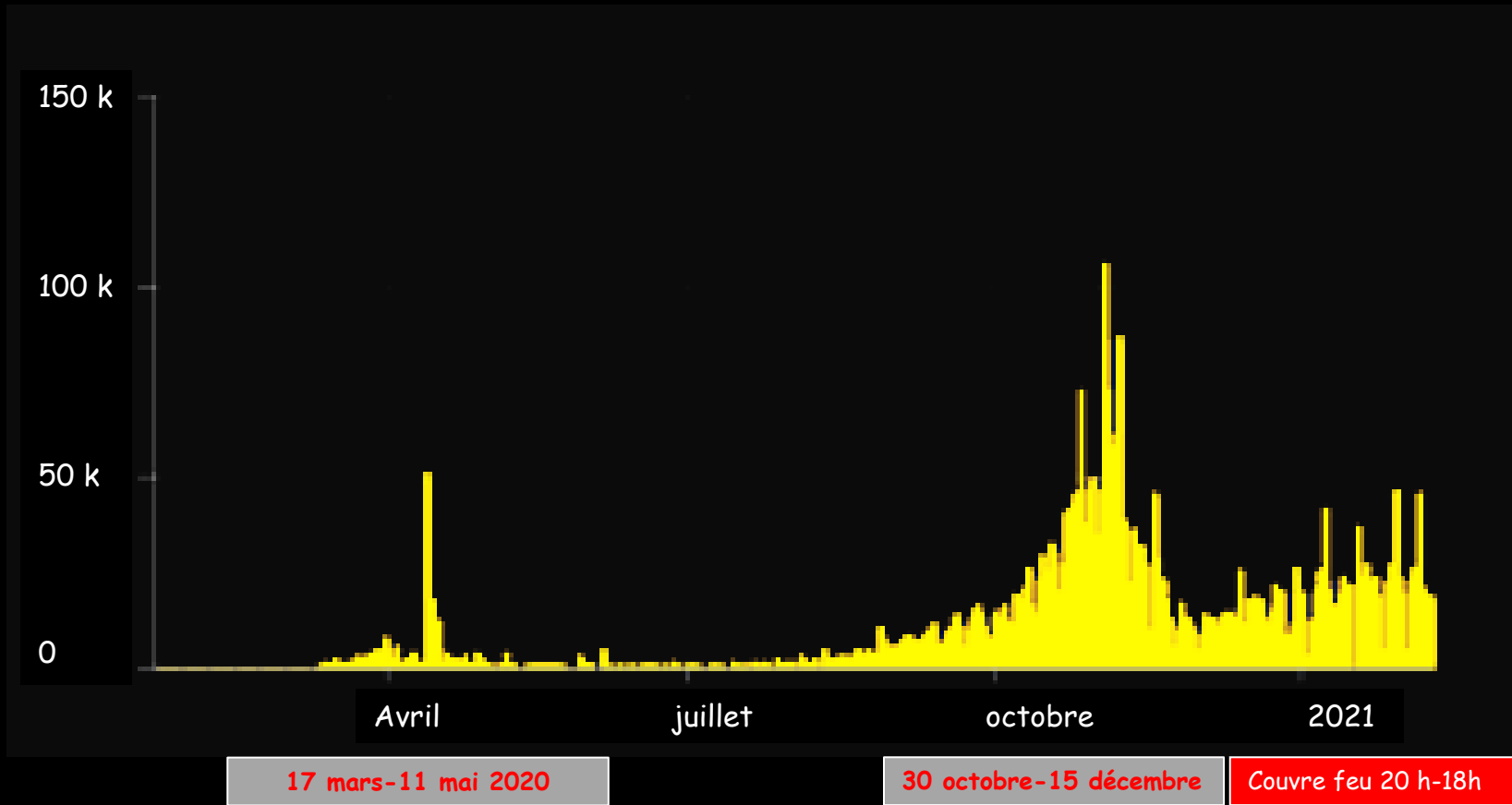
Comparaison avec la stratégie du Royaume-Uni



Aéroport Heathrow: 3 vols Wuhan/ j.

- 31 janv. 2020, 1^e cas
- 10 février 2020, 12 cas
- 1^e mars 2020 quelques dizaines de cas
- 3 mars 2020 plan B. Johnson: *stratégie mitigation-herd immunity*
- 5 mars 1^e décès
- 12 mars 590 cas
- 24 mars 2020, confinement national.
- 24 avril: 143 464 cas/ 19 506 décès hors EHPAD

Le Covid-19 en France



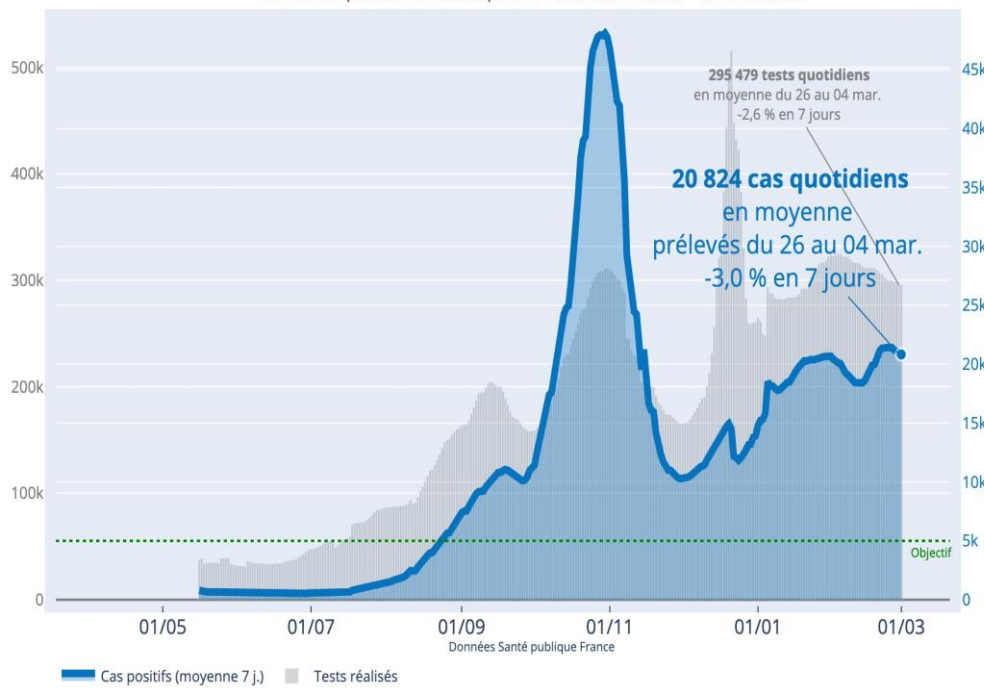
Cas hebdomadaires déclarés

France

3,7 M/ 86 K décès

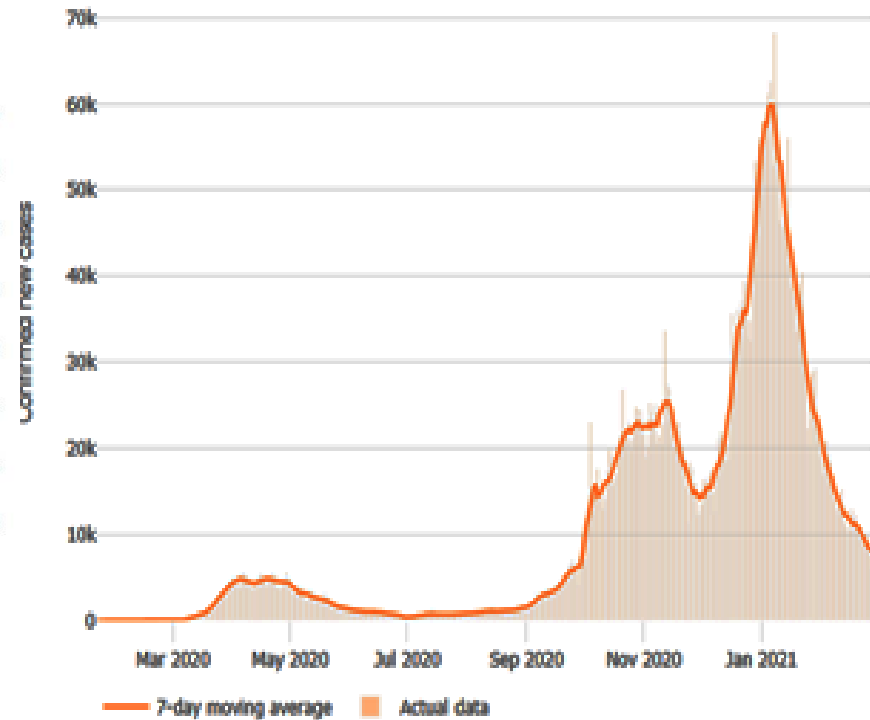
Cas positifs au Covid19

Par date de prélèvement sur le patient - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



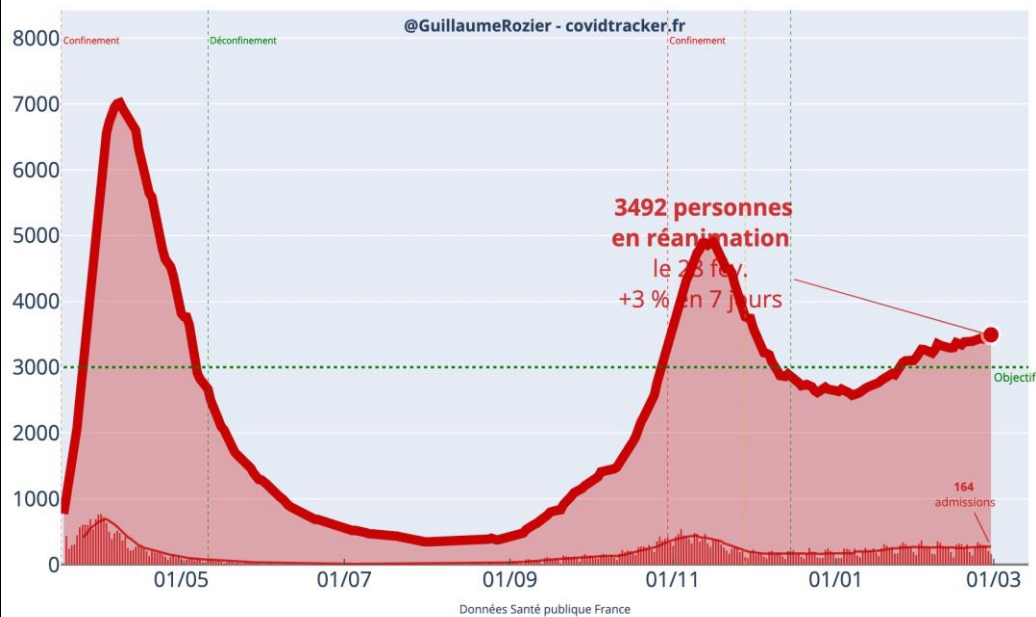
UK

4,18 M/ 123k décès

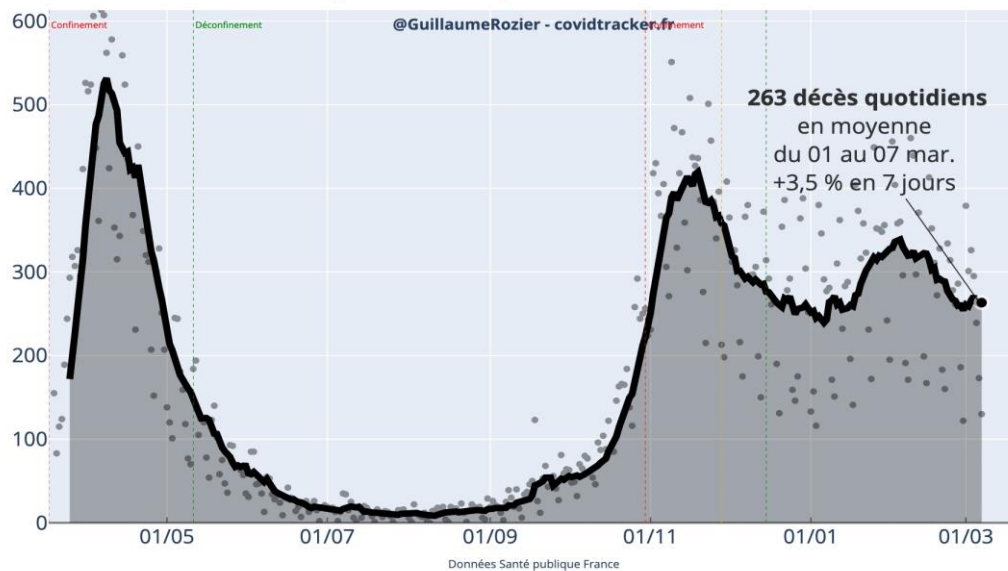


5 mars 2021

Personnes en réanimation pour Covid19



Décès hospitaliers quotidiens du Covid19



Bilan 3 mars 2021

3 835 595

**CAS CONFIRMÉS
(+25 279 DEPUIS
LA VEILLE)**

(Source : données issues des laboratoires partenaires et de SI-VIC jusqu'au 12/05 puis de SI-DEP depuis le 13/05)

7,3%

**DE TAUX
DE POSITIVITÉ²
DES TESTS**

(Source : données issues de SI-DEP)

3 245 517

**PERSONNES AYANT
RECU AU MOINS
UNE DOSE DE VACCIN
EN FRANCE
AU 03/03/21**

(Source : données issues de vaccin covid)

87 861

**DÉCÈS¹ DONT
62 888 A L'HÔPITAL
(+295 EN 24H)**

(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC et signalements liés au COVID-19 dans les ESMS)

9 466

**NOUVELLES
HOSPITALISATIONS
ET 1 960 ADMISSIONS
EN RÉANIMATION SUR
LES 7 DERNIERS JOURS**

(Source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC)

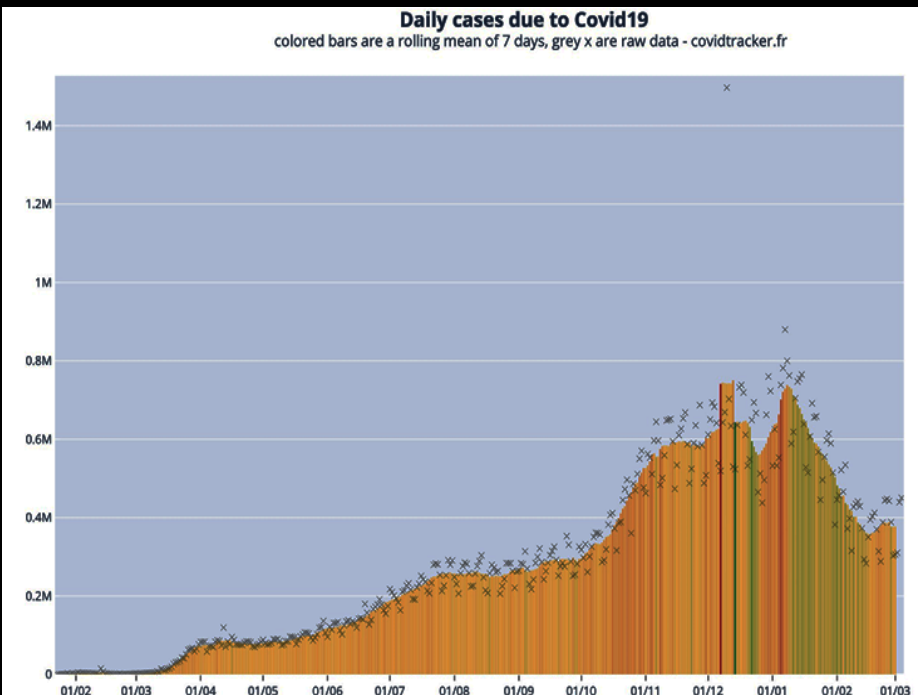
82,4%

**DES RESIDENTS
EN EHPAD³ OU USLD⁴
ONT RECU AU MOINS
UNE DOSE DE VACCIN
AU 03/03/21**

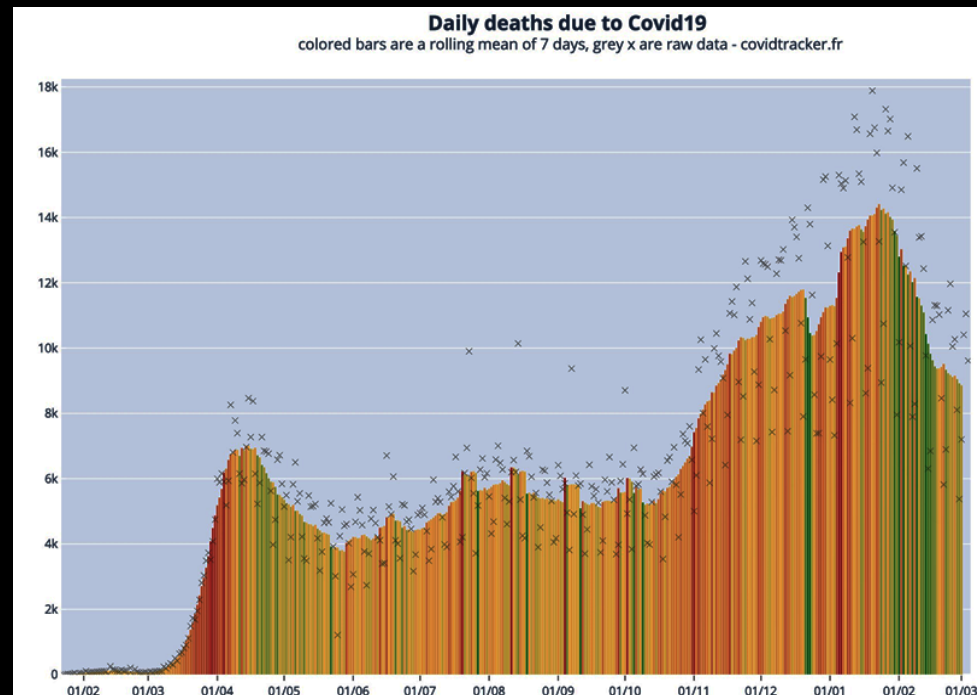
(Source : données issues de vaccin covid)

La pandémie dans le monde

5 mars 2021



Cas déclarés par semaine



Décès déclarés par semaine

Monde : 115 millions / 2,57 millions de décès / 7400 millions

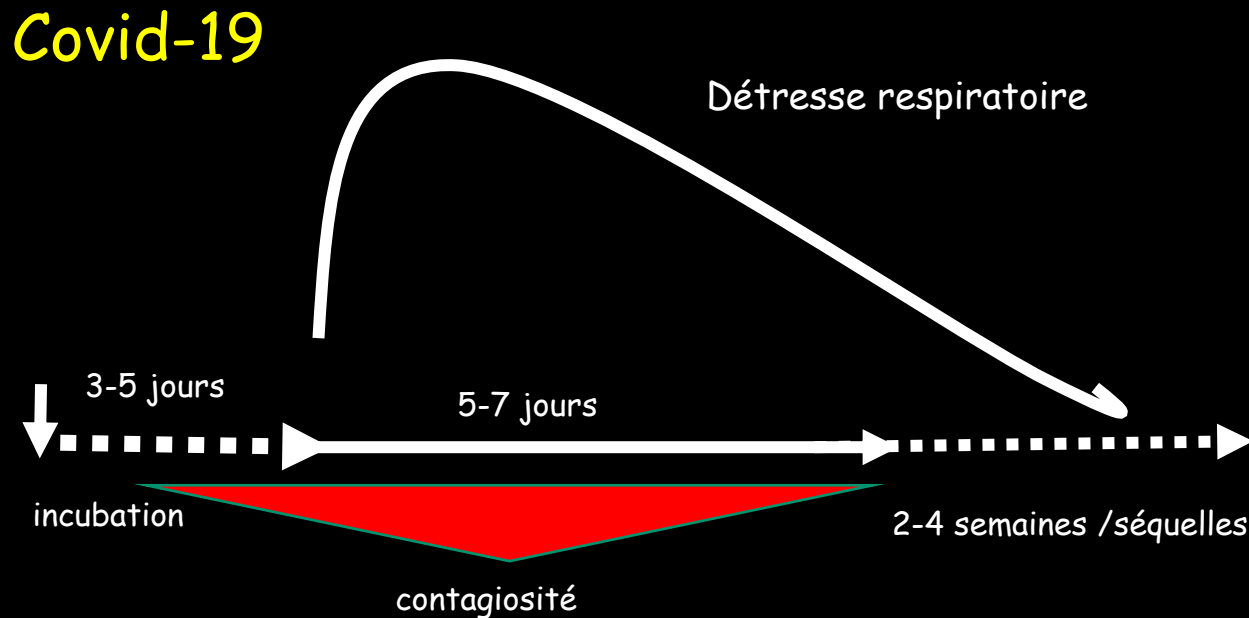
USA : 28,8 millions cas / 520 358 décès / 332 millions

Europe : 37 millions / 845 597 décès / 445 millions

France : 3,8 millions cas / 87 861 décès / 67 millions

Épidémiologie et transmission du SARS-CoV-19

Contagiosité de la Covid-19



- La Covid-19 avec symptômes peut se manifester jusqu'à 4 sem. après l'infection au SARS-CoV-2
- Neurotropisme du virus: ageusie, anosmie...

Contagiosité R_0

Rougeole 15-20



Coqueluche 15-17



Oreillons 4-7



SARS 3



Covid-19 2,5-3,5



Grippe 2-3



Ébola 1-2

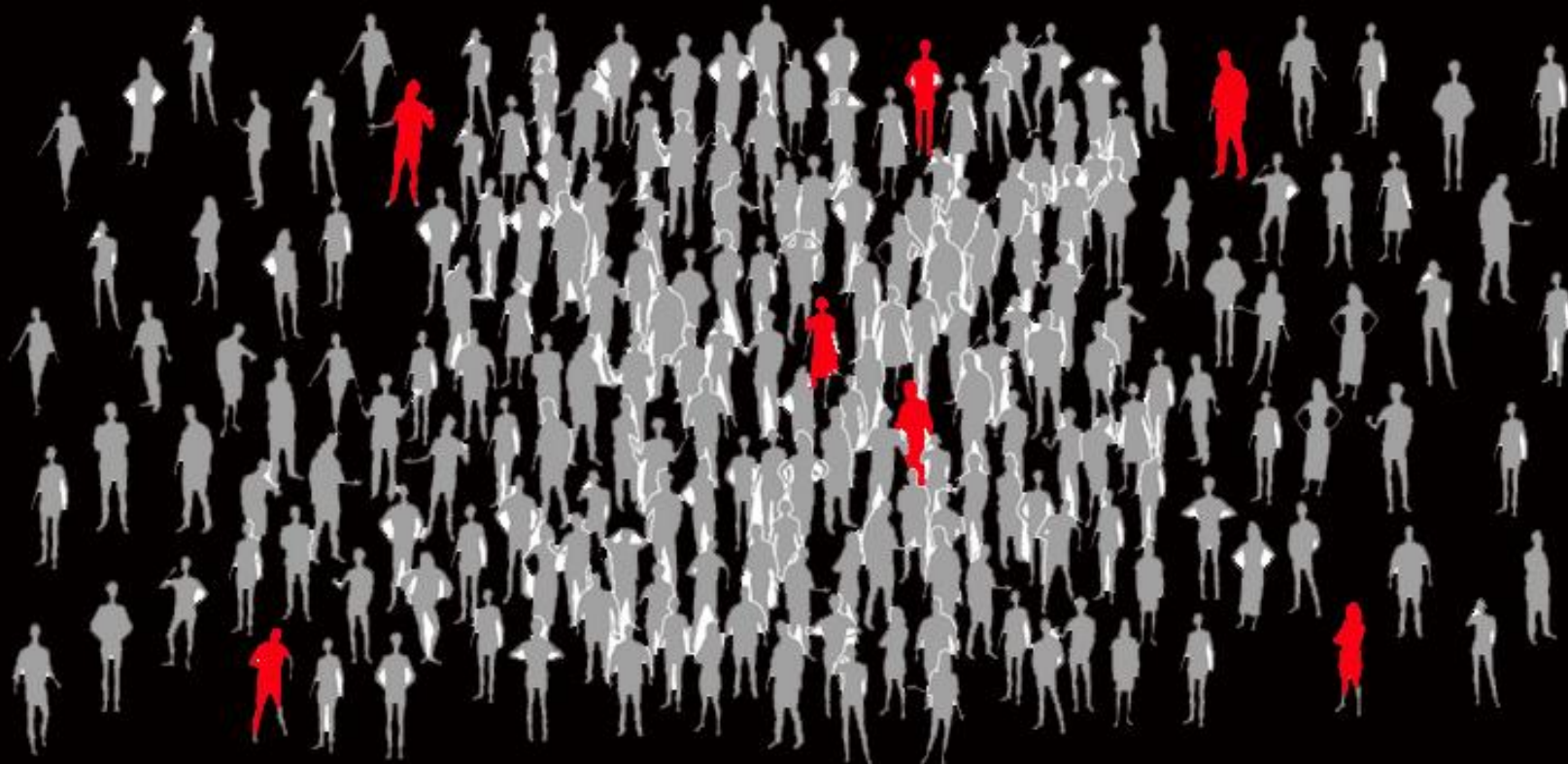


$$R_0 = \beta \cdot c \cdot d$$

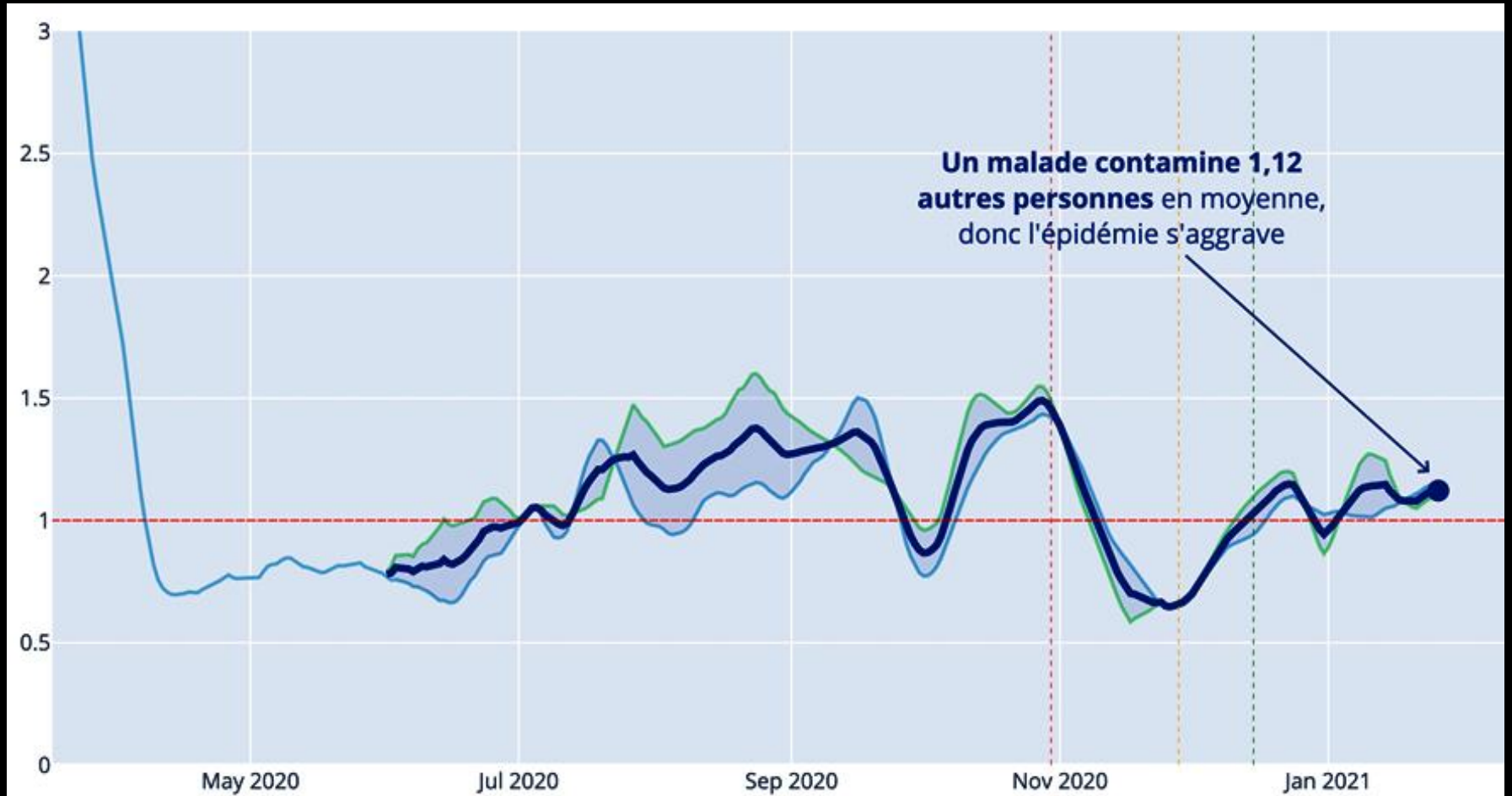
probabilité de
transmission

taux de
contact

durée période
contagieuse



Évolution du R_0 au cours de la pandémie en France



Les masques



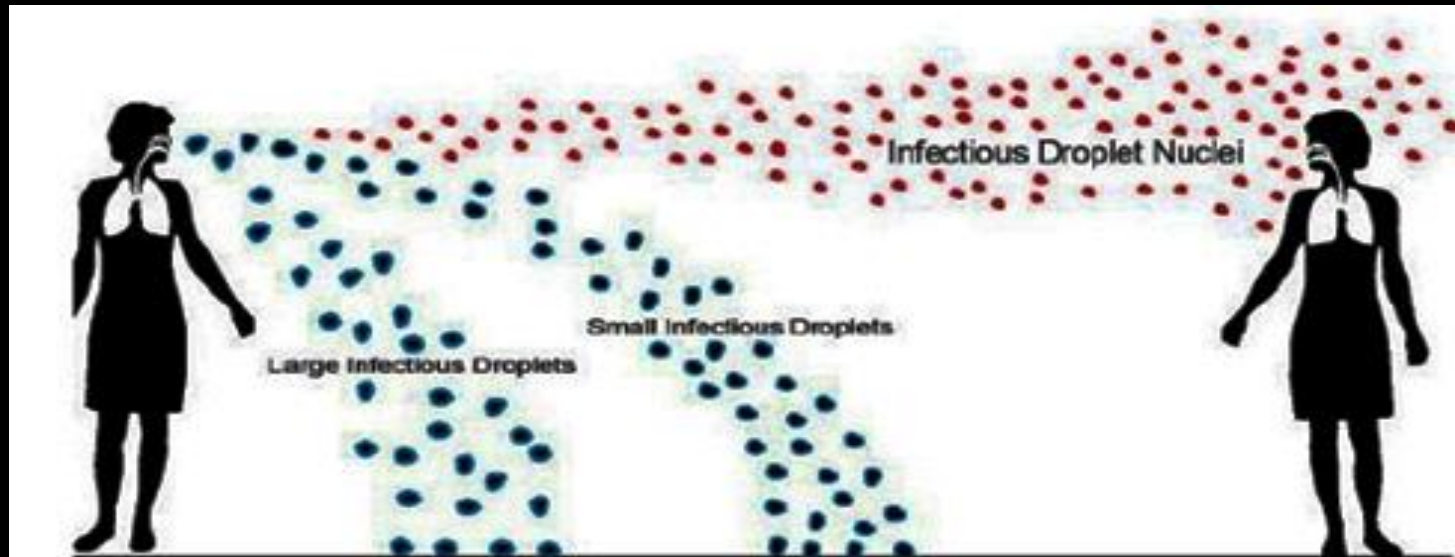
masque anti-postillons



masque chirurgical



masque FFP2



Postillons

1 m-2 m

aérosols

> 5 m

Transmission du virus en milieu clos confiné

Diamond Princess



1^e février- 16 avril 2020

3711 passagers (population âgée): tous testés

712 contaminés RT-PCR + (19 %) R0: 7

381 symptomatiques

331 asymptomatiques

13 décès (1,8%)

Porte-Avion Charles De Gaulle



13 mars-16 avril 2020

1767 marins (population jeune): tous testés

Contaminés 1081 RT-PCR + (61%)

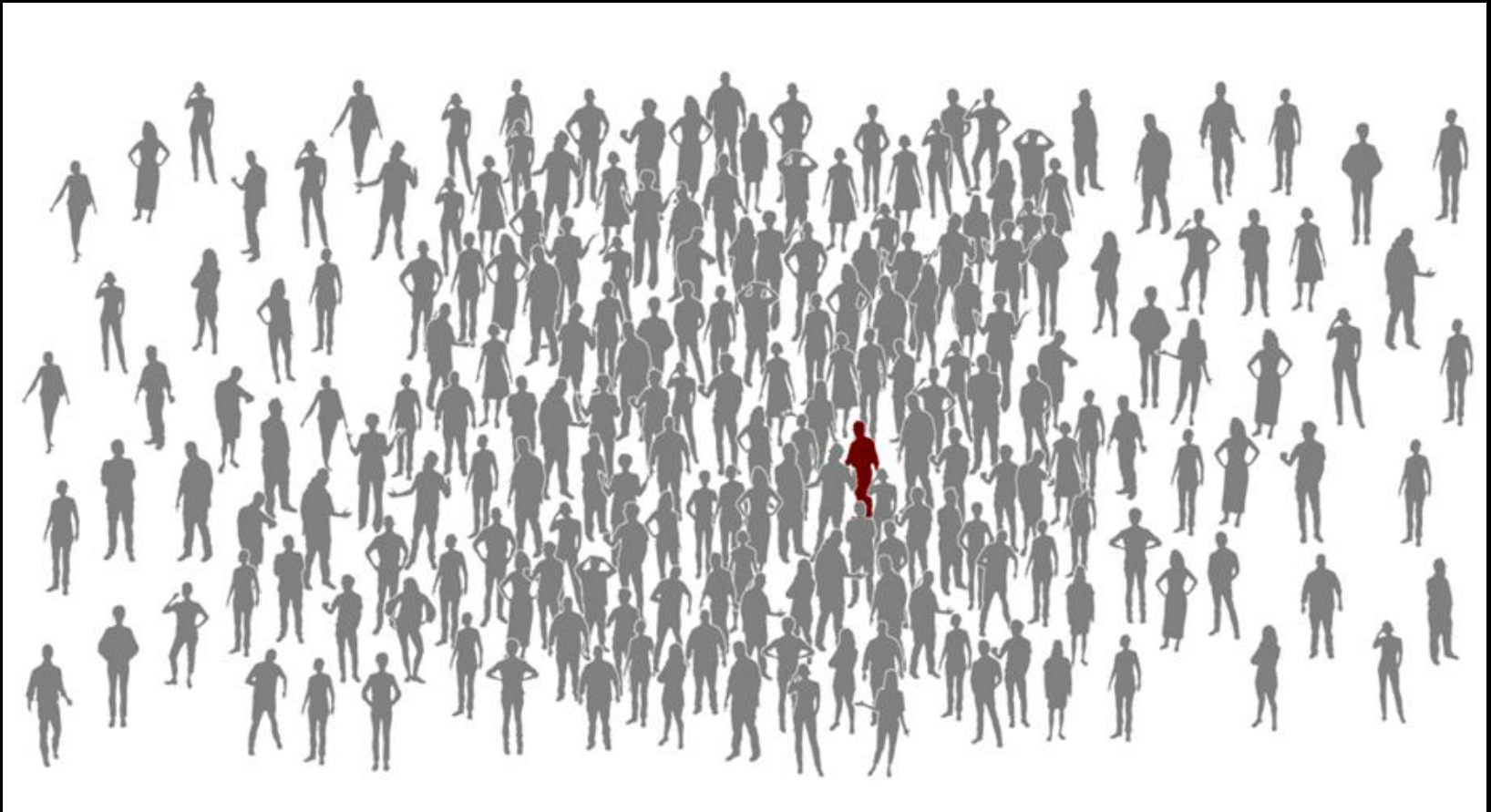
1081 symptomatiques/ asymptomatiques ?

31 hospitalisés (2,8%)

1 réa (0,9/1000).

Pas de décès

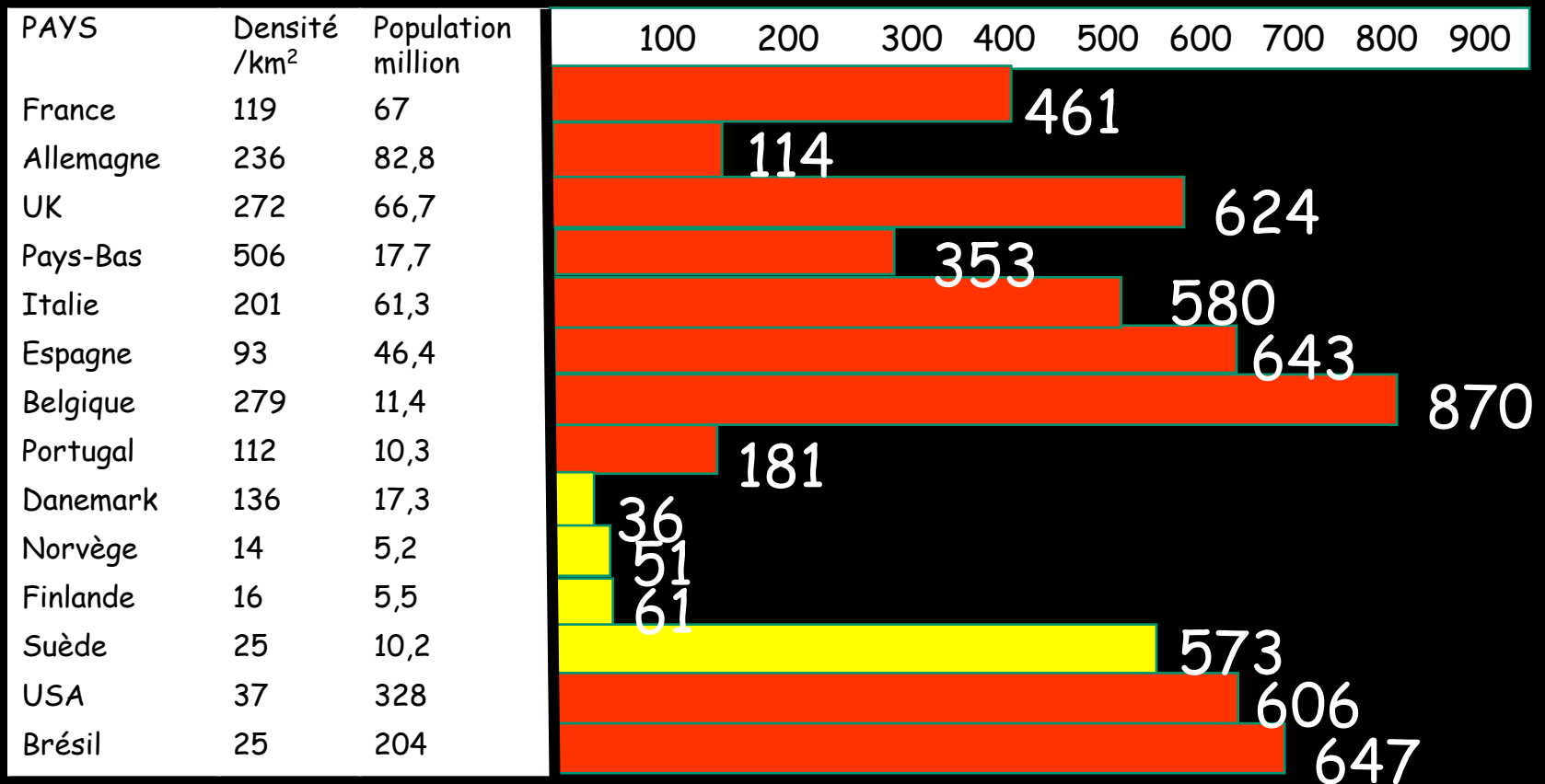
Supercontaminateurs



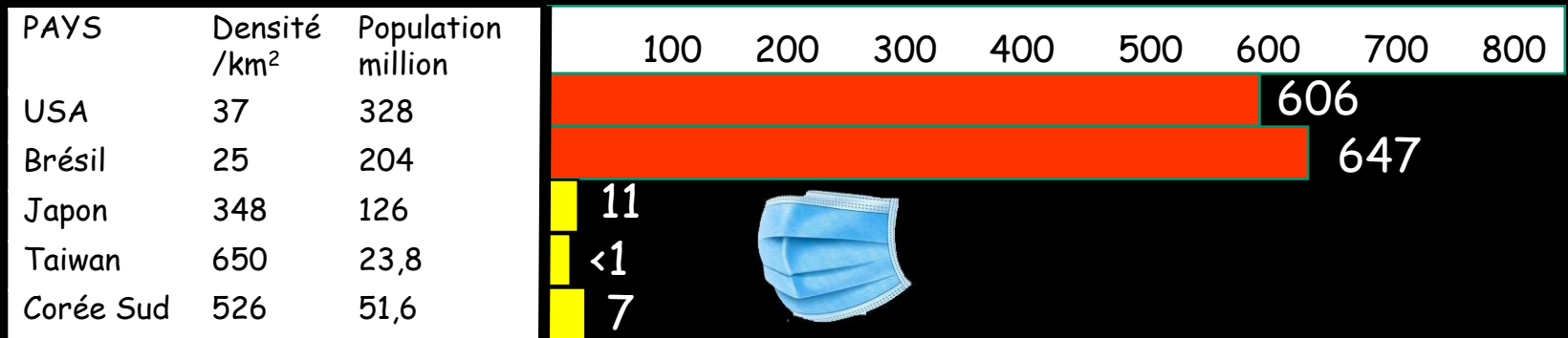
80 % des transmissions sont dues à 10 %
des contaminés avec ou sans symptômes.

Mortalité dans les pays européens et en Amérique

Décès par million

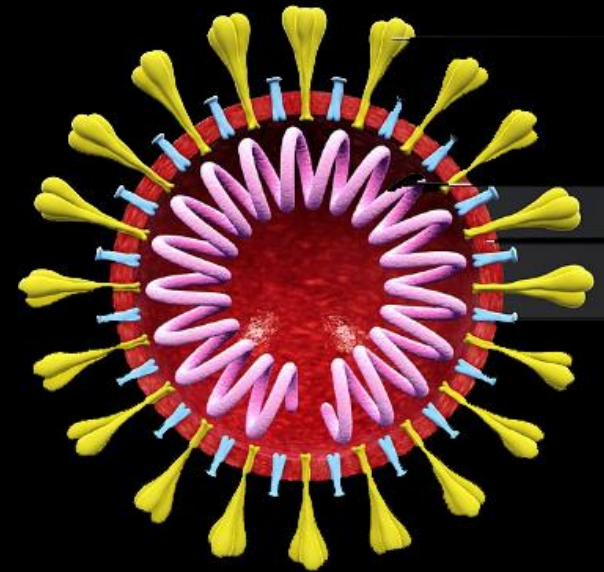
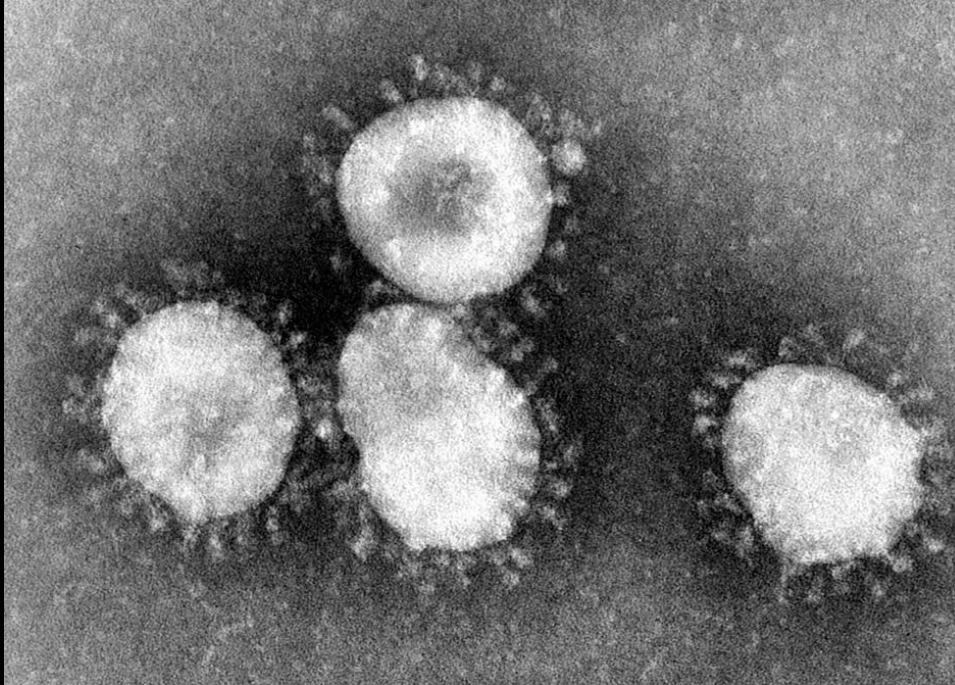


Mortalité et port initial du masque



Le virus SARS-CoV2

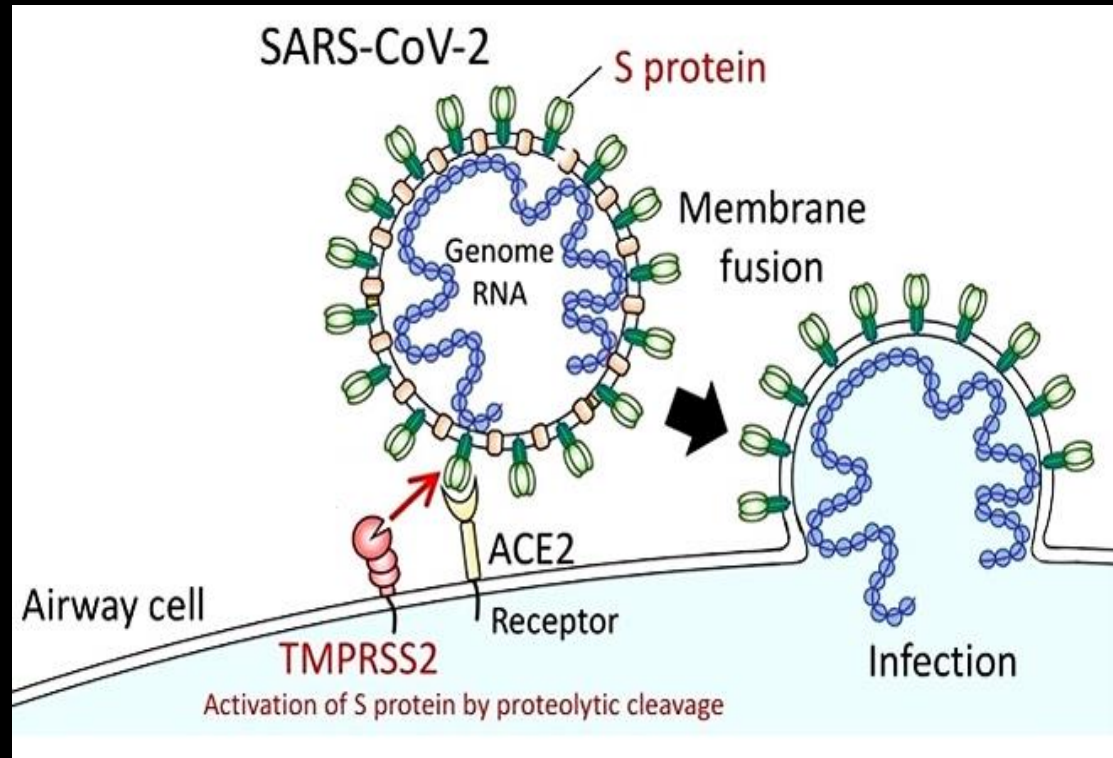
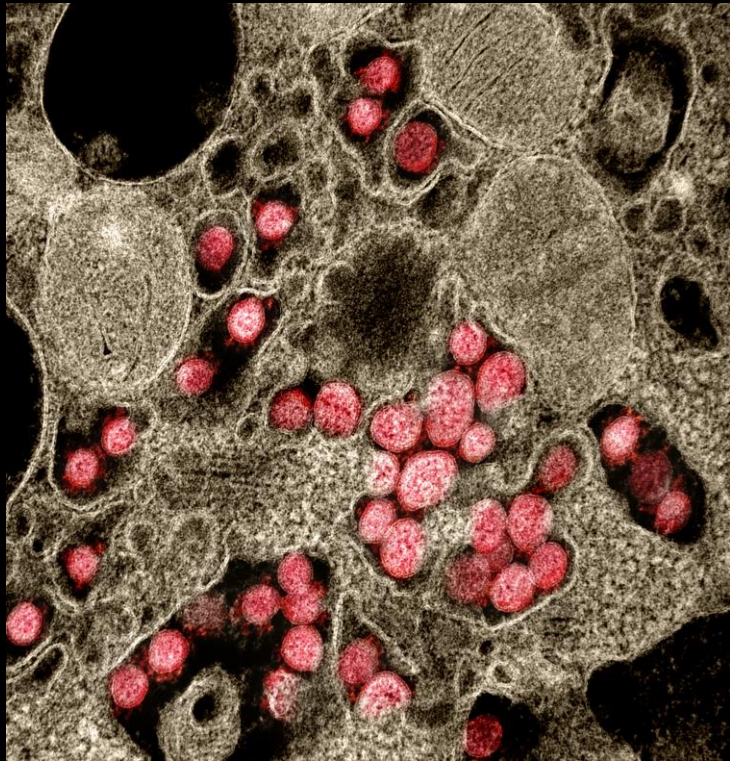
Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2



- virus à ARN ~ 30 kb, enveloppé, en couronne
- donnant des infections respiratoires bénignes des voies supérieures (**virus 229E, NL63, OC43, HKU1**) ou des **pneumopathies graves (SARS-CoV 2002-2003: 8346 cas, 646 décès mortalité 7,8%); MERS-CoV 2012-2015 (714 cas, 618 mortels), mortalité 34%, Corée du Sud: 20 mai 2015: 154 patients/ 19 décès.**
- génétiquement instables

Le coronavirus SARS-CoV-2

Entrée dans les cellule par la protéine Spike

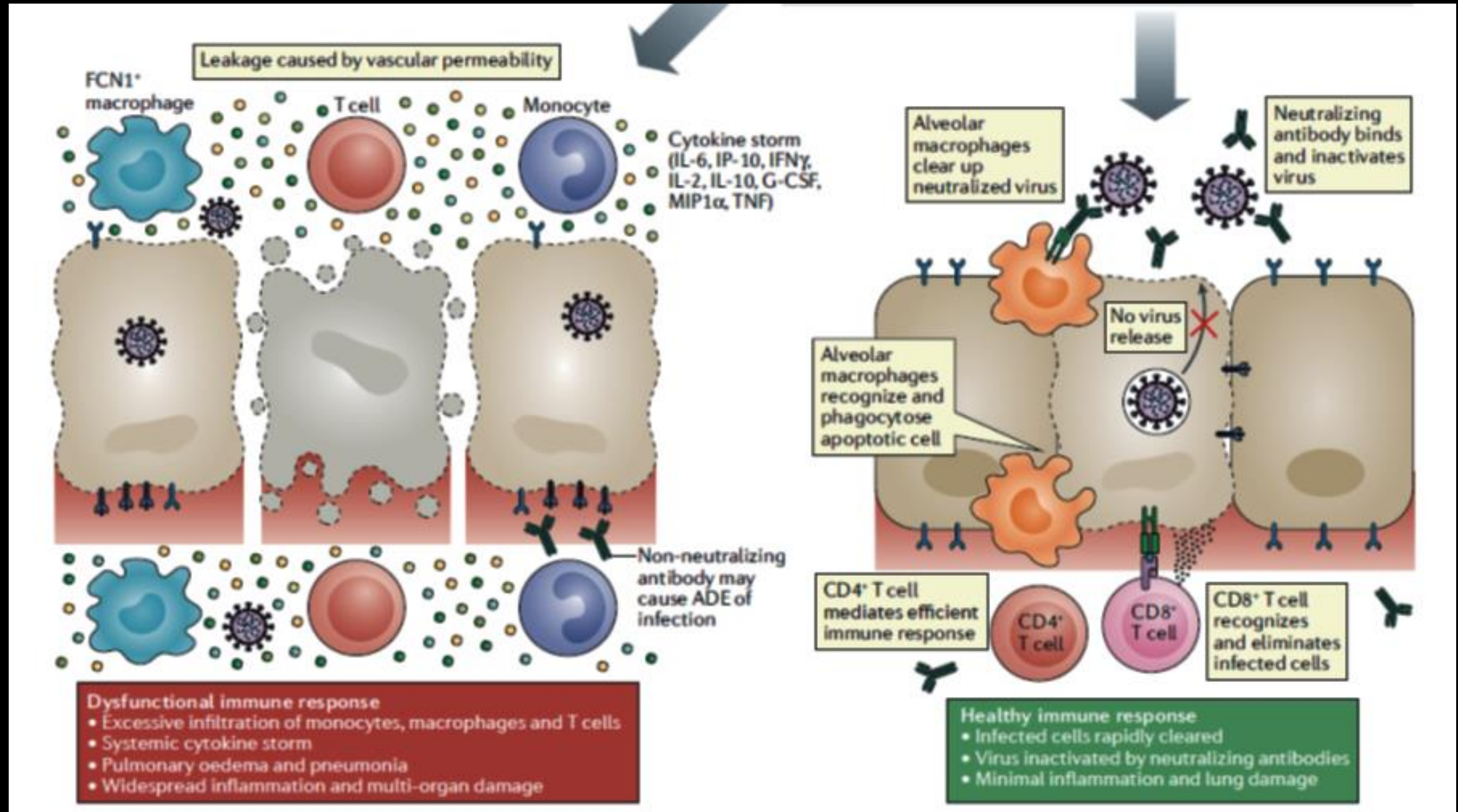


- La protéine *Spike* se fixe au récepteur ACE-2 (enzyme de conversion de l'angiotensinogène II).
- ACE-2 clive l'angiotensine II (1-8) vasoconstricteur, donnant l'angiotensine II 1-7, vasodilatateur.
- La sérine protéase (**TMPRSS2**) coupe Spike et permet l'entrée du virus.

L'infection virale

15% Hospitalisation

85% Guérison



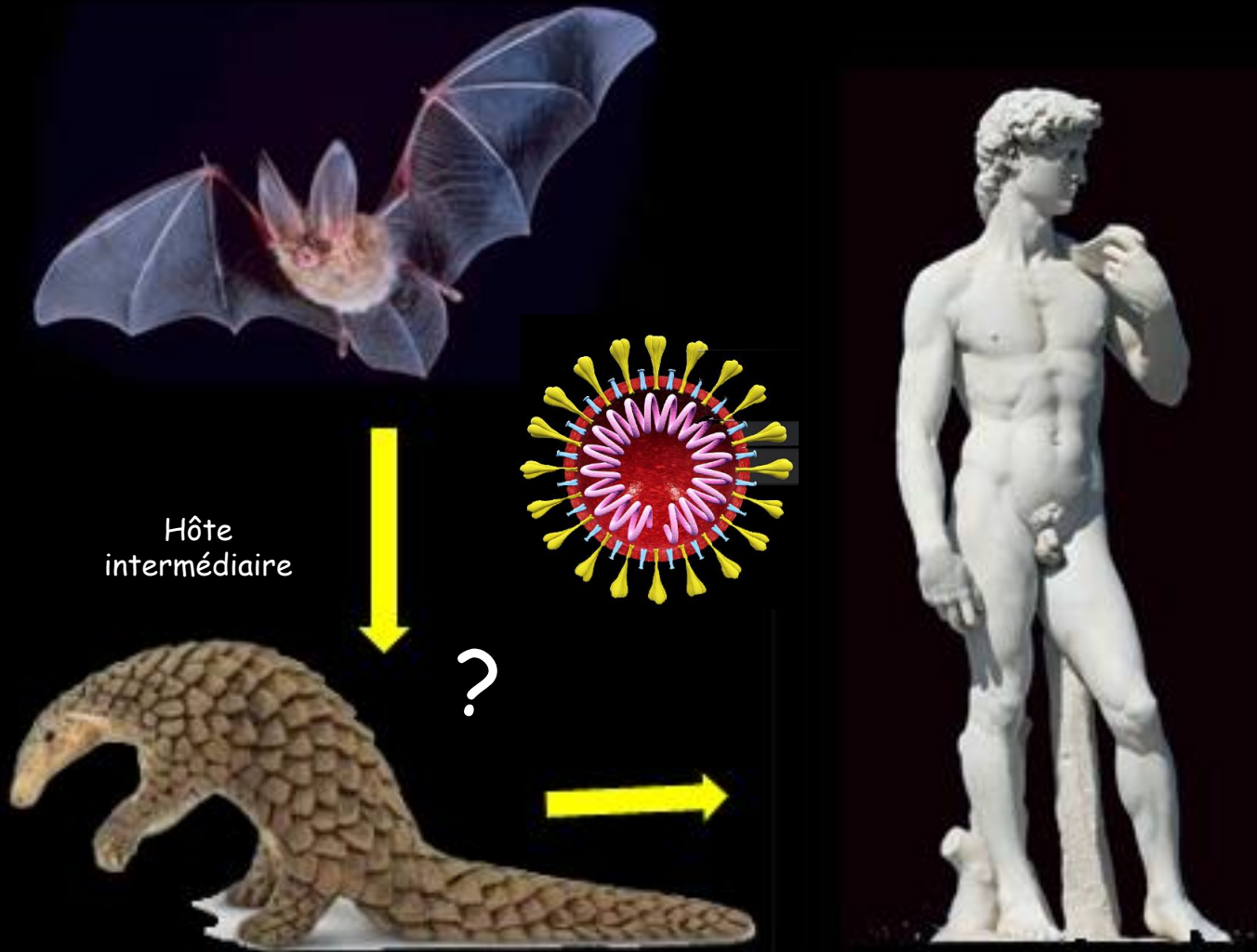
Dysfonction immunitaire-orage cytokinique

Réponse immunitaire efficace

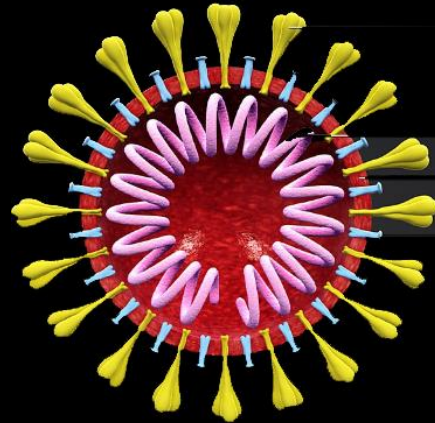
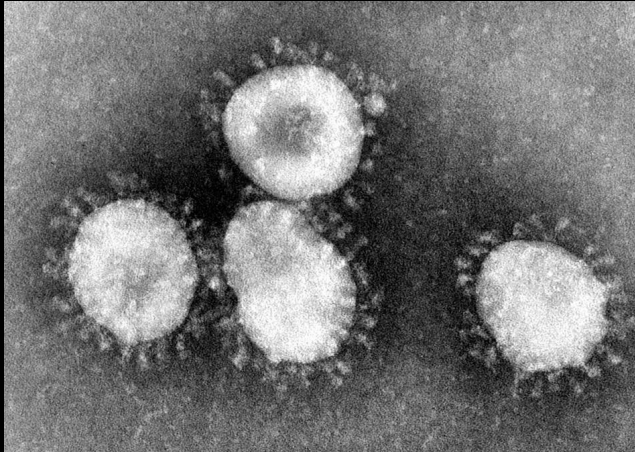
Le Covid-19 entraîne une immunité protectrice

- 85 % des patients symptomatiques guérissent spontanément en quelques jours.
- Très peu cas documentés de récurrences ou rechutes chez les personnes guéries (notamment en France sur 114 657 cas déclarés au 21 avril 2020, et dans le monde).
- L'immunité protectrice par production d'anticorps neutralisants (IgM, IgG, IgA) et de lymphocytes T cytotoxiques prévenant la pénétration du virus dans les cellules.
- La durée de la protection est d'au moins 6-8 mois.
- Les données expérimentales: les macaques développent une maladie respiratoire bénigne et acquiert une forte résistance à une surinfection naso-pharyngée massive avec une forte réponse anticorps suivant la même cinétique que celle des patients.

Origine et structure du SARS-Cov-2



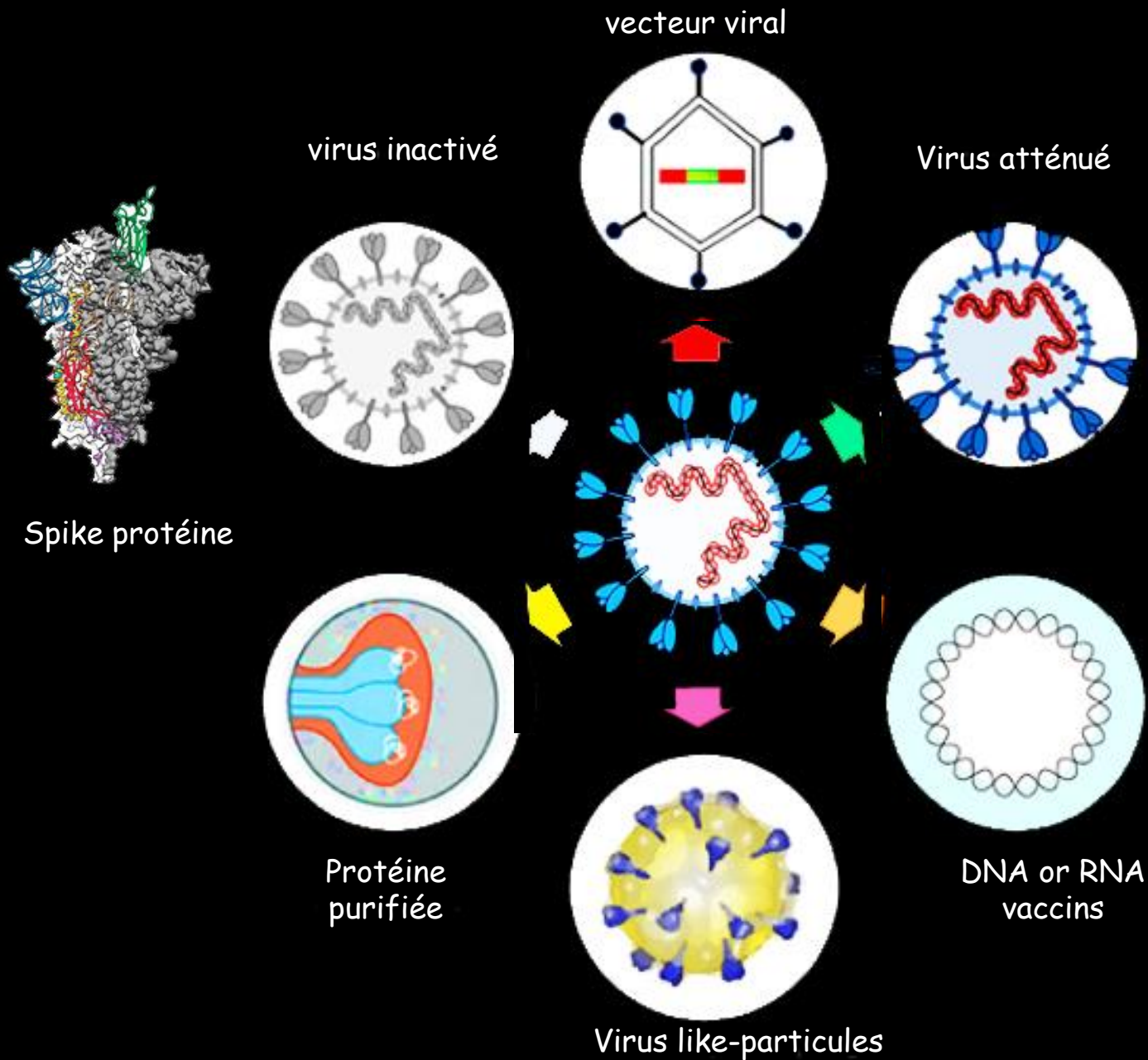
Vaccins contre la Covid-19



Protéine spike

Le SARS-CoV-2
coronavirus à ARN

Les vaccins contre la Covid-19

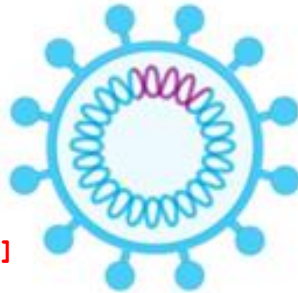


Vaccines against SARS-CoV-2

viral vector vaccine

integration into
viral vector (e.g. adenovirus)

DNA encoding for
target viral protein



AdV-5 [CanSino],
Sputnik V (Ad26-Ad5) [Gamaleya]
AdV26-COV-2 [Janssen/Johnson.]
ChAdOx1 [Oxford/AstraZeneca]

protein subunit vaccine

target viral
pathogen



selected protein epitopes
formulation with (molecular) adjuvants



NovavaxNVX-CoV2373

DNA vaccine

integration in expression vector plasmid
administration with electroporation

DNA encoding for
target viral protein

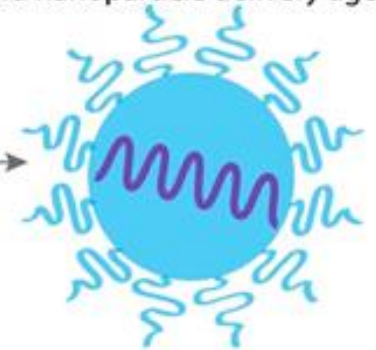


Pfizer BioNtec ARN
Moderna ARN
CureVac Bayer

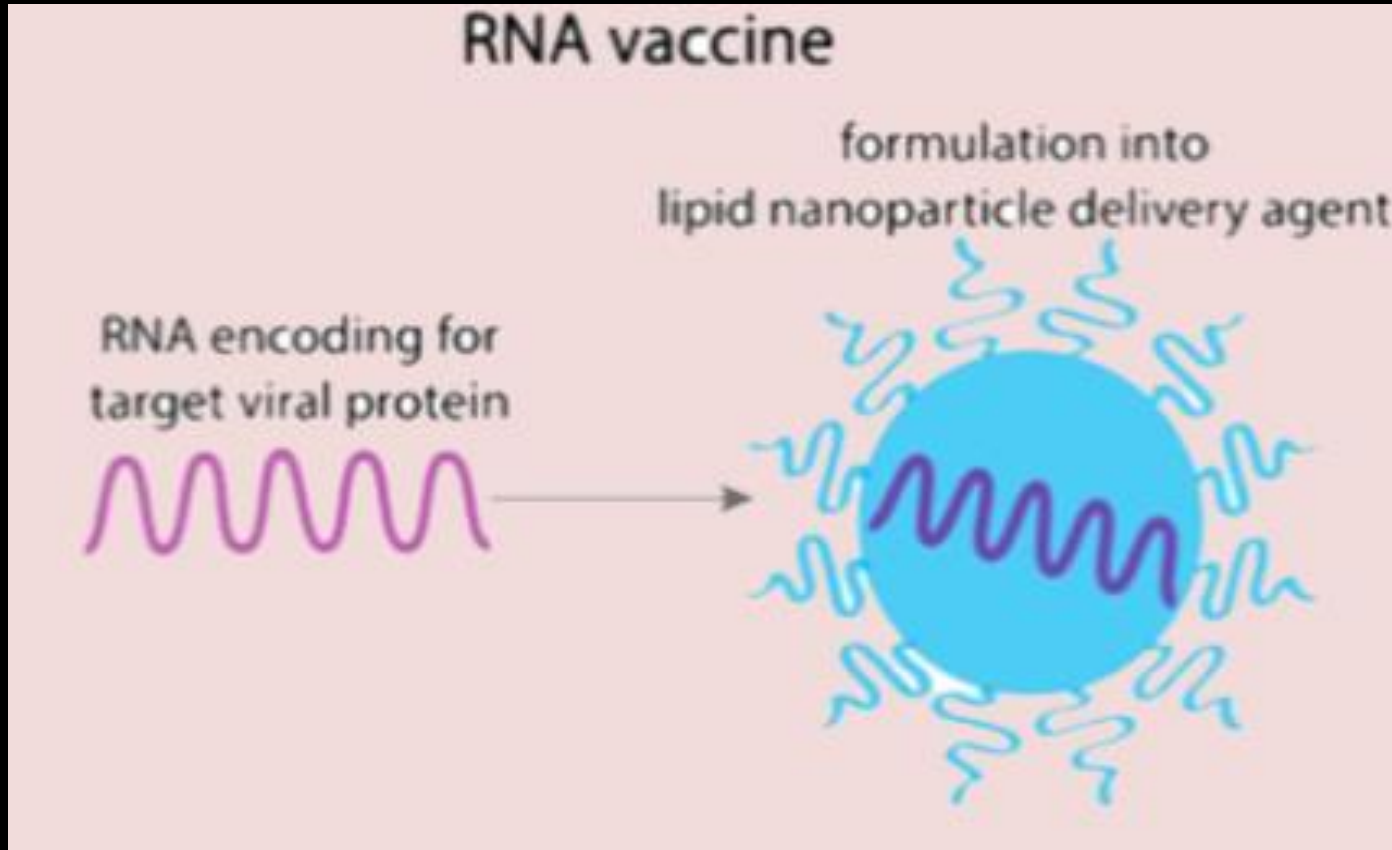
RNA vaccine

formulation into
lipid nanoparticle delivery agent

RNA encoding for
target viral protein



RNA vaccines

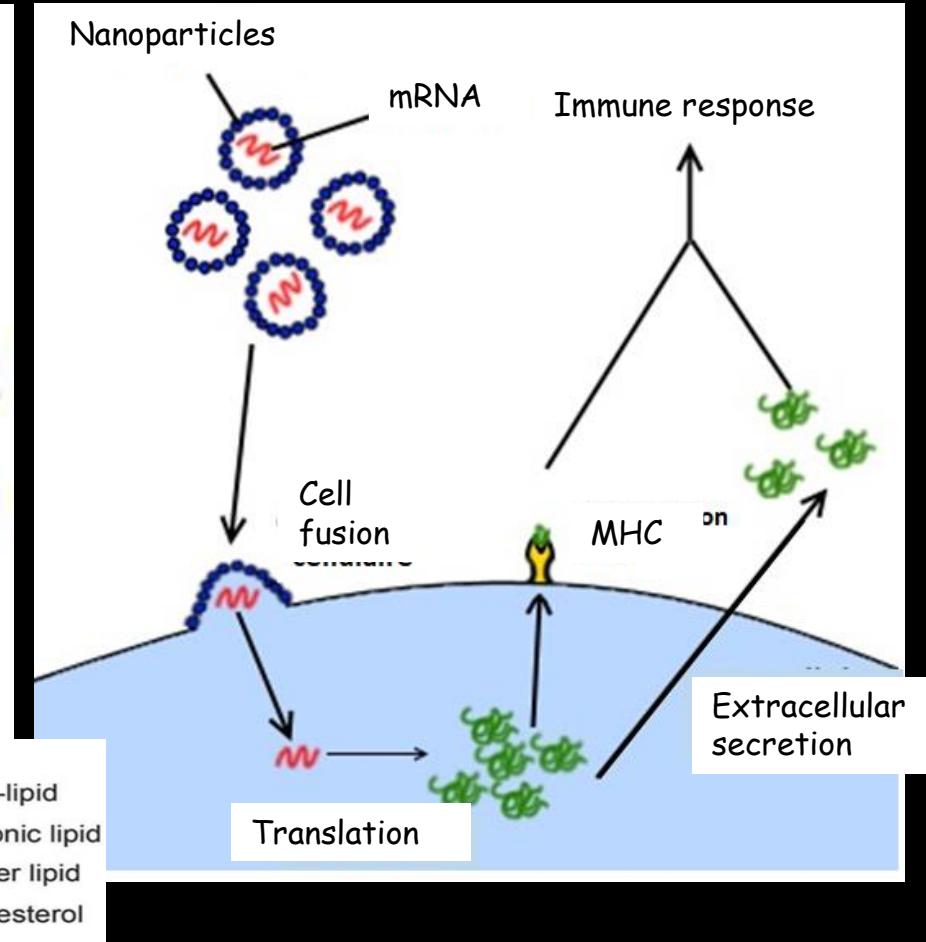
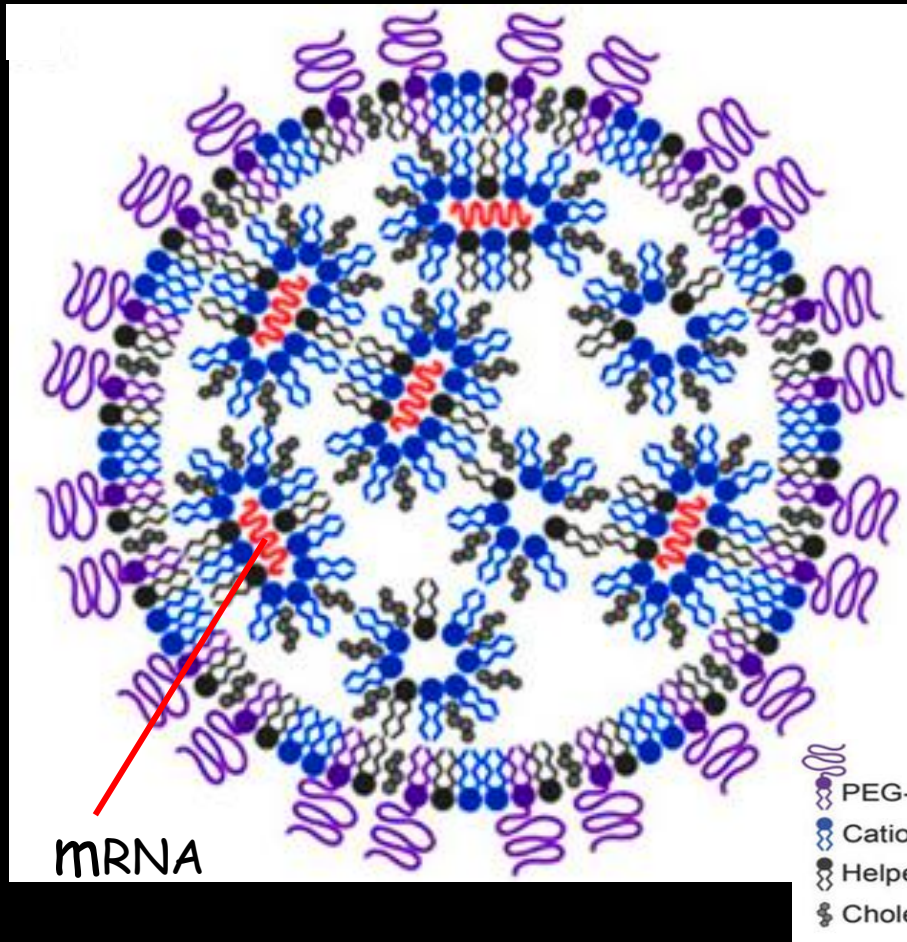


➤ RNA vaccines RNA encoding the *Spike* gene packaged in lipid nanoparticles (LNP).

- Pfizer BioNtec (US + Germany)
- Moderna (US)
- CureVac (Bayer)

Innovations RNA vaccines

Lipid nanoparticles LNP



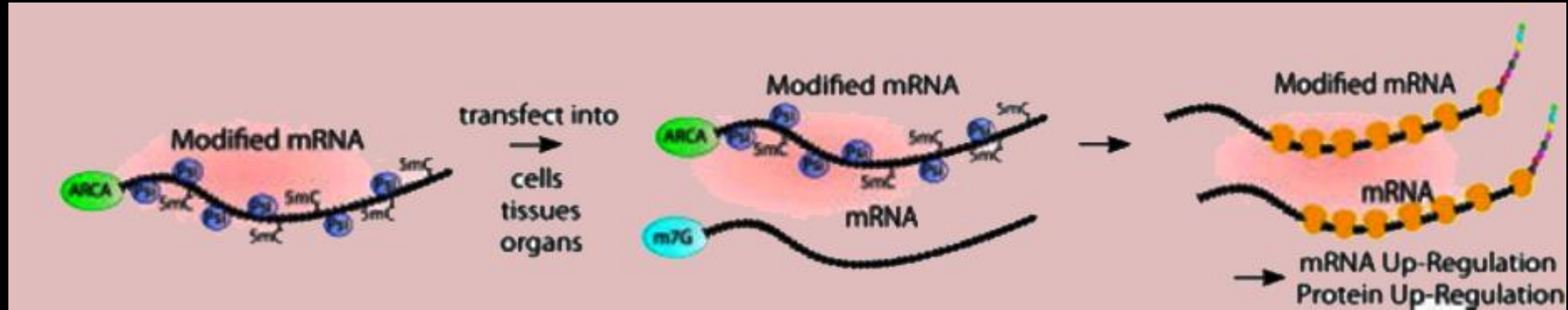
Structure of LNP-mRNA : inverted micellar structures surrounding mRNA

Innovations vaccins ARN

ARN synthétisé et modifié du gène *spike* or RBD *spike*



Katalin Kariko



ARN stabilisé :
anti-reverse cap analog,
pseudouridine

Optimisation des
codons

PolyA queue:
protection ARN et traduction

ARN: amélioration de la stabilité et de la traduction en protéines

Essais cliniques et homologations

Antigènes	Vaccines Clinical trials >Phase III-IV	Protection	Effets secondaires
vaccin inactivé	Coronavac [Sinovac]	>60% ?	+
	BBIBP-CorV [SinoPharm]		
	Copvaxin [Bahrat Biotech] Novavax (Sanofi) protéine spike		
vecteur viral non replicatif	AdV-5 [CanSino],	>70%	++
	Sputnik V (Ad26-Ad5) [Gamaleya]		
	AdV26-COV-2 [Janssen/Johnson & J.]		
	ChAdOx1 [Oxford/AstraZeneca]		
ARN	MRNA-1273 45 [Moderna]	>95%	+++
	BNT162b1/ BioNTech Pfizer]		
	CureVac [Bayer]		

Stratégie de vaccination en France

- Personnes fragiles > 65 ans (EHPAD, MAS...) /comorbidités
- Personnels de soin et professionnels exposés au public
- Population générale: forte incitation sans d'obligation vaccinale
- Vaccins bien supportés: effets secondaires (fièvre, rougeur, myalgies, arthralgies...)

Importance de la logistique

- Implication des médecins généralistes, pharmaciens, infirmières ...
- 1-2 inoculations/ -80°C/-20°C/+4°C
- Gestion administrative: relevé et suivi des effets secondaires

Importance de la communication

- Communication régulière sur les effets indésirables
- Lutte contre la désinformation et les fake news

Population française

<18 : 16 millions 24%
20-49 ans : 24 millions 36%
50-64 ans : 13 millions :19,6%
>65 ans: 14 millions 21%

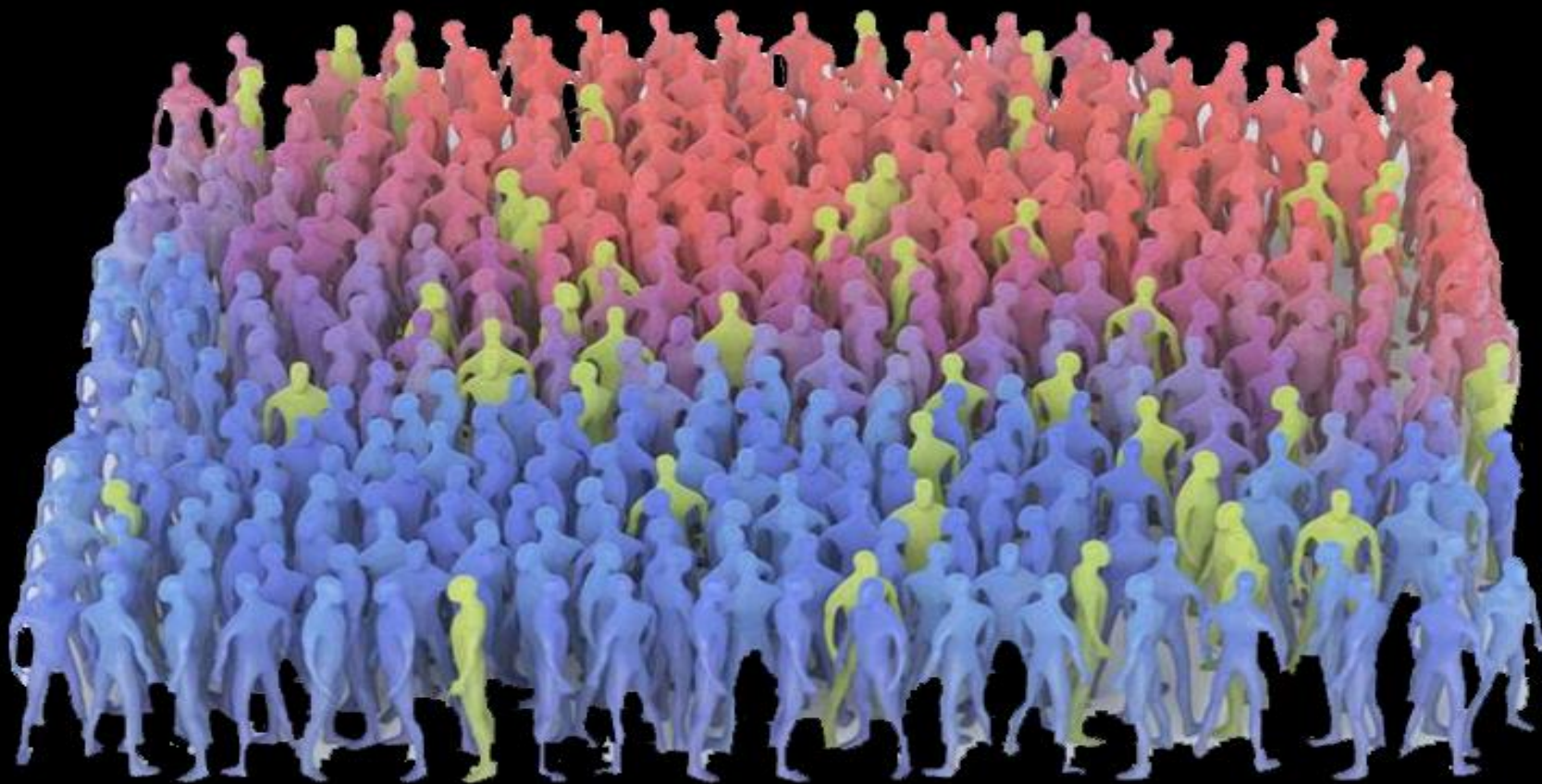
Personnes fragiles

BPCO 3,5 millions
diabète 3,3 millions
obésité 7 millions
Cancer 400 000
hypertension 15 millions
hypercholestérolémie 10 millions

Immunité collective

SIR modèle

sensibles S → Infectés I → guéris résistants R

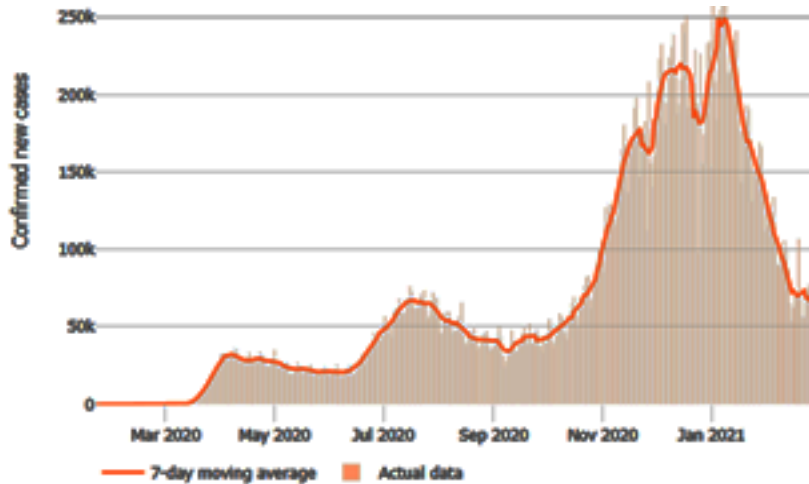


$R_0 = 2,5-3 / \sim 60-70\%$ de résistants / $R_0 < 1$

Cas hebdomadaires déclarés

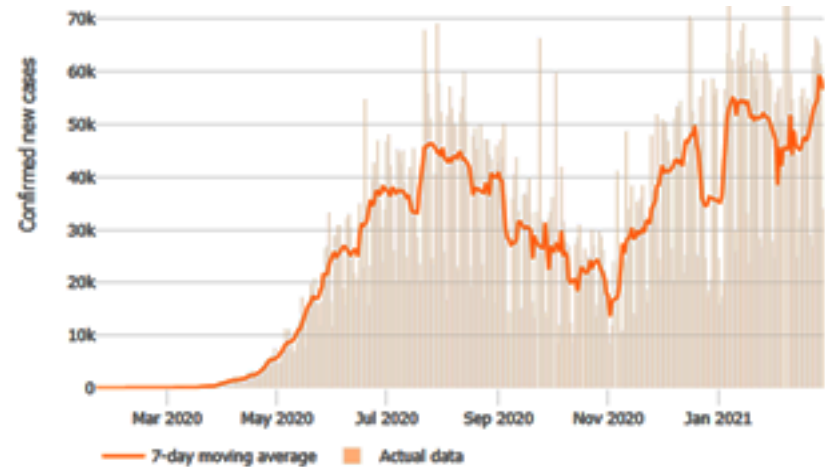
USA

28,6 M/ 513k décès



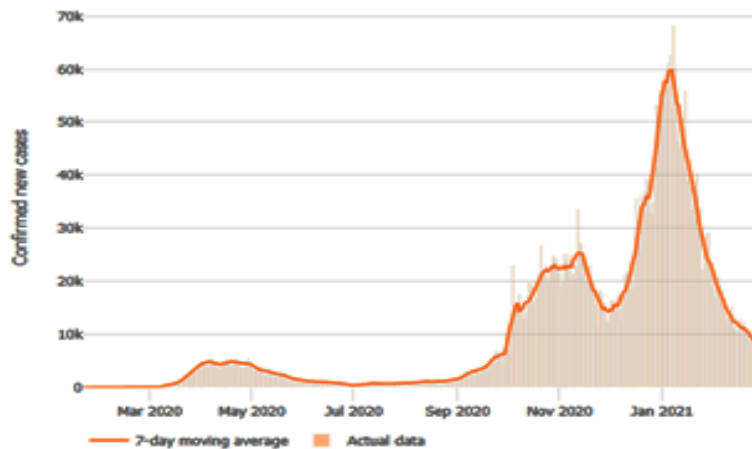
Brésil

10,5 M/ 254k décès



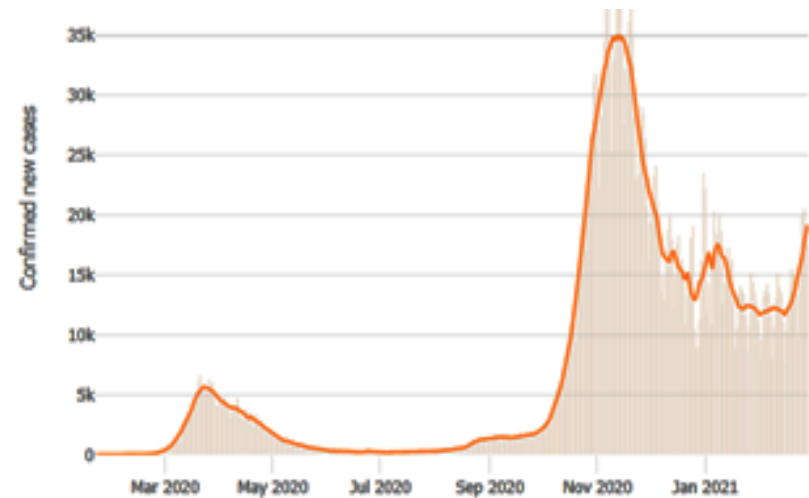
UK

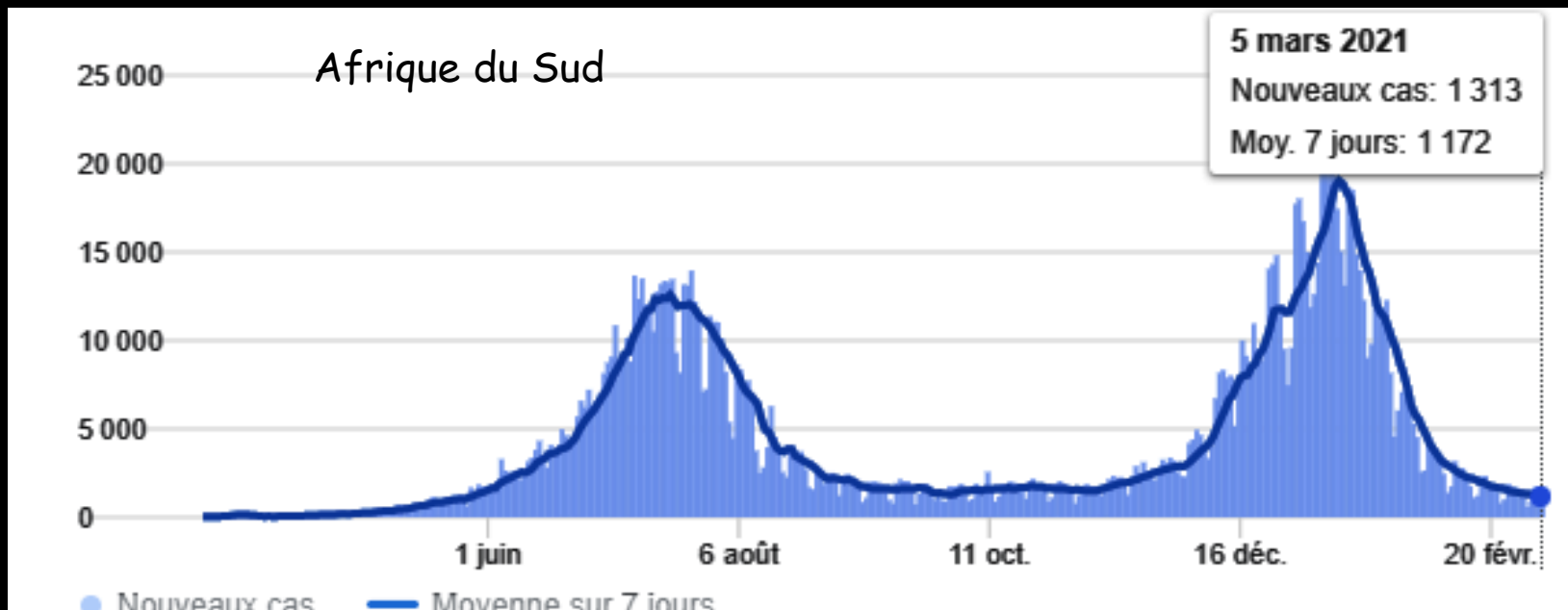
4,18 M/ 123K décès



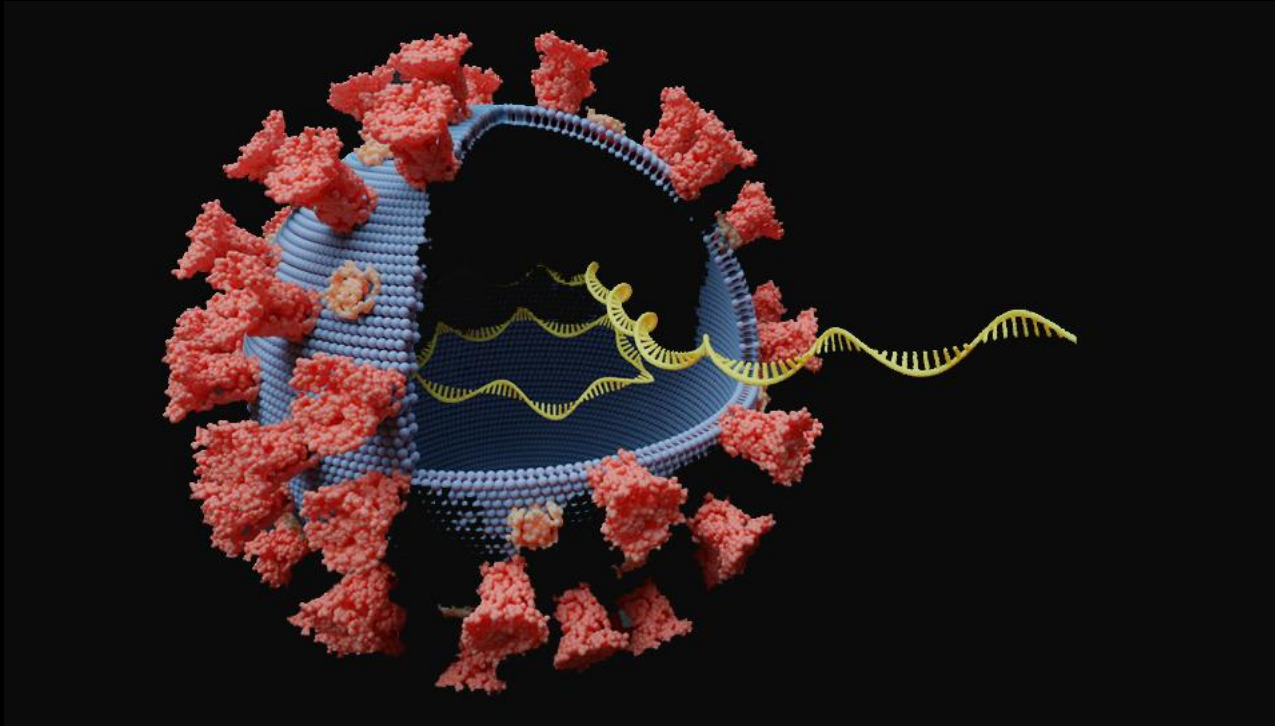
Italie

2,9 M/ 97K décès





Les mutations du SARS-CoV-2



Les mutations du SARS-CoV-2 sont fréquentes

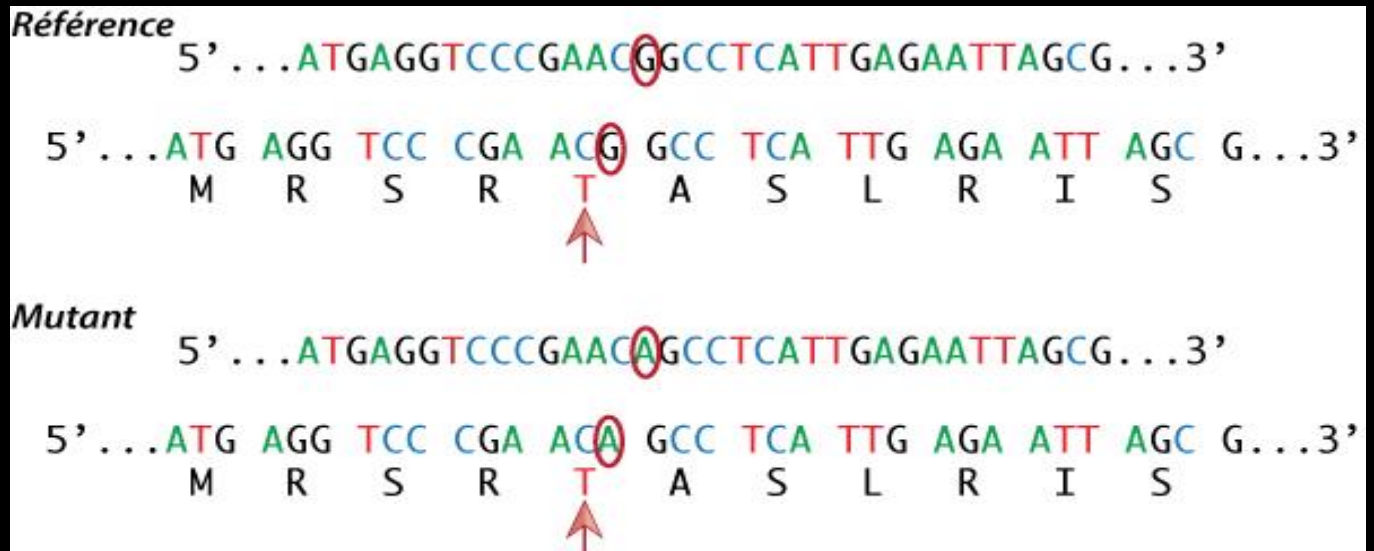
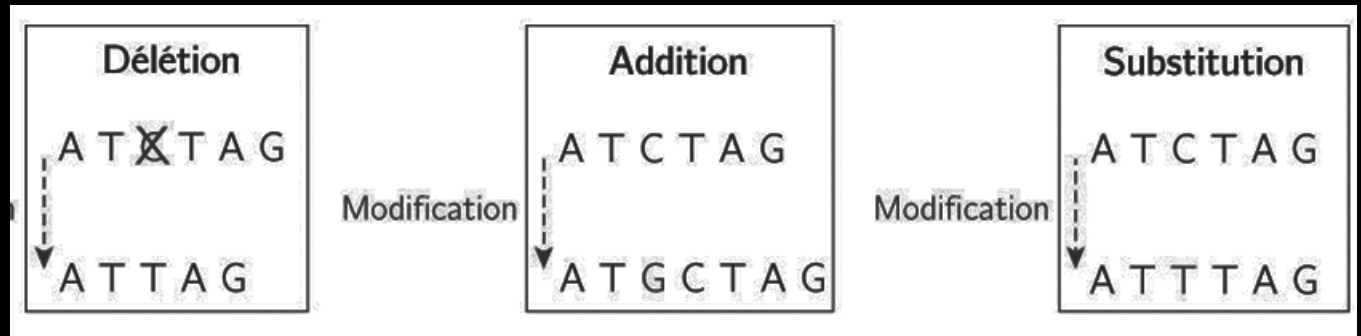
- > 300 000 séquences, > 24 000 mutants (souvent silencieux), dont > 4 000 mutations dans le gène *spike* (déc 2020).
- Le suivi des mutations permet de tracer la diffusion de nouveaux virus dans une population.

Les mutations de la séquence nucléotidique

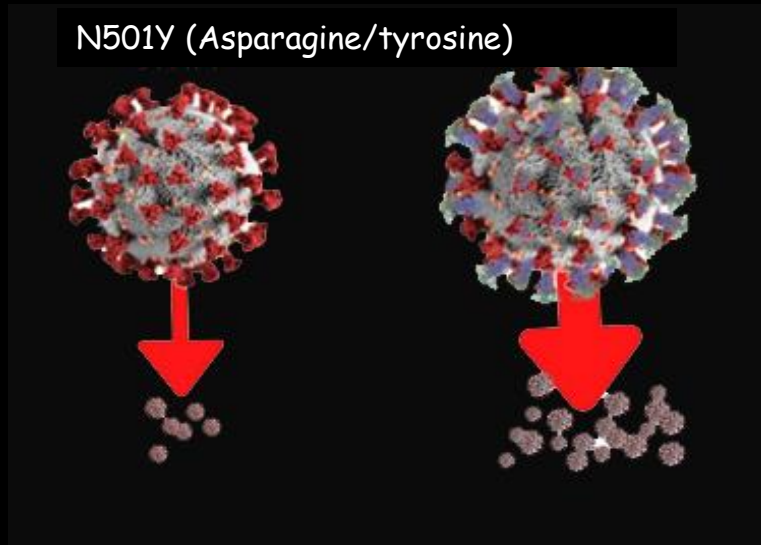
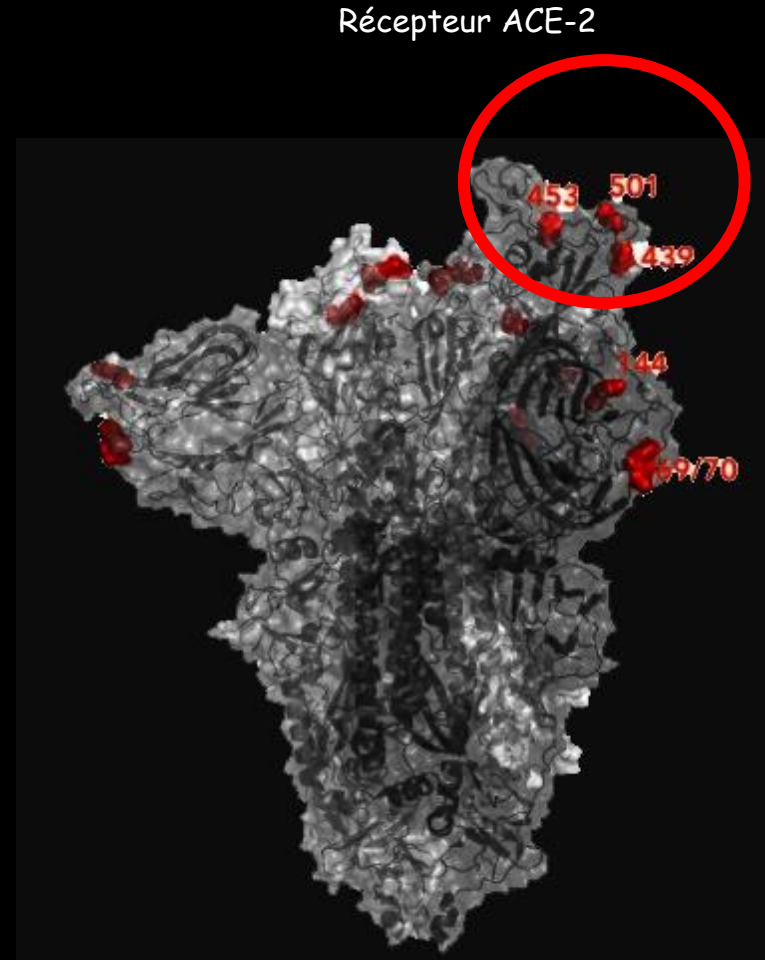
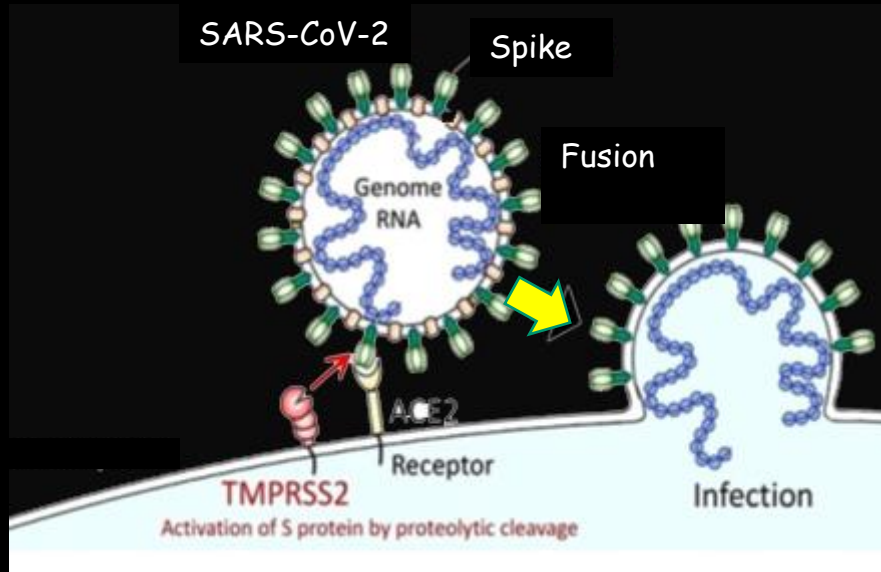
Séquence sauvage: Selon Hippocrate, « l'art se compose de trois termes : la maladie, le malade et le médecin ».

Séquence mutante silencieuse: Selon Hippocrate, « l'art se composa de trois termes : la maladoe, le malade et le médecin ».

Séquence variante: Selon Hippocrate, « l'or se compote de trois germes : la malaise, le malade et le madelin ».



Les variants du coronavirus



Les variants du SARS-CoV-2

1. Variant "britannique" VOC-202012/01 (sept 2020) (501Y.V2)

- 23 mutations, dont 17 mutations induisent un changement d'acides aminés dans les protéines virales. Plus contagieux (associée à la mutation N501Y).

2. Variant "sud-africain" 501.V2 (déc 2020)

- 3 mutations du gène *spike* dans le domaine de liaison au récepteur : N501Y, K417N, E484K et N501Y détectée aussi au Royaume-Uni.

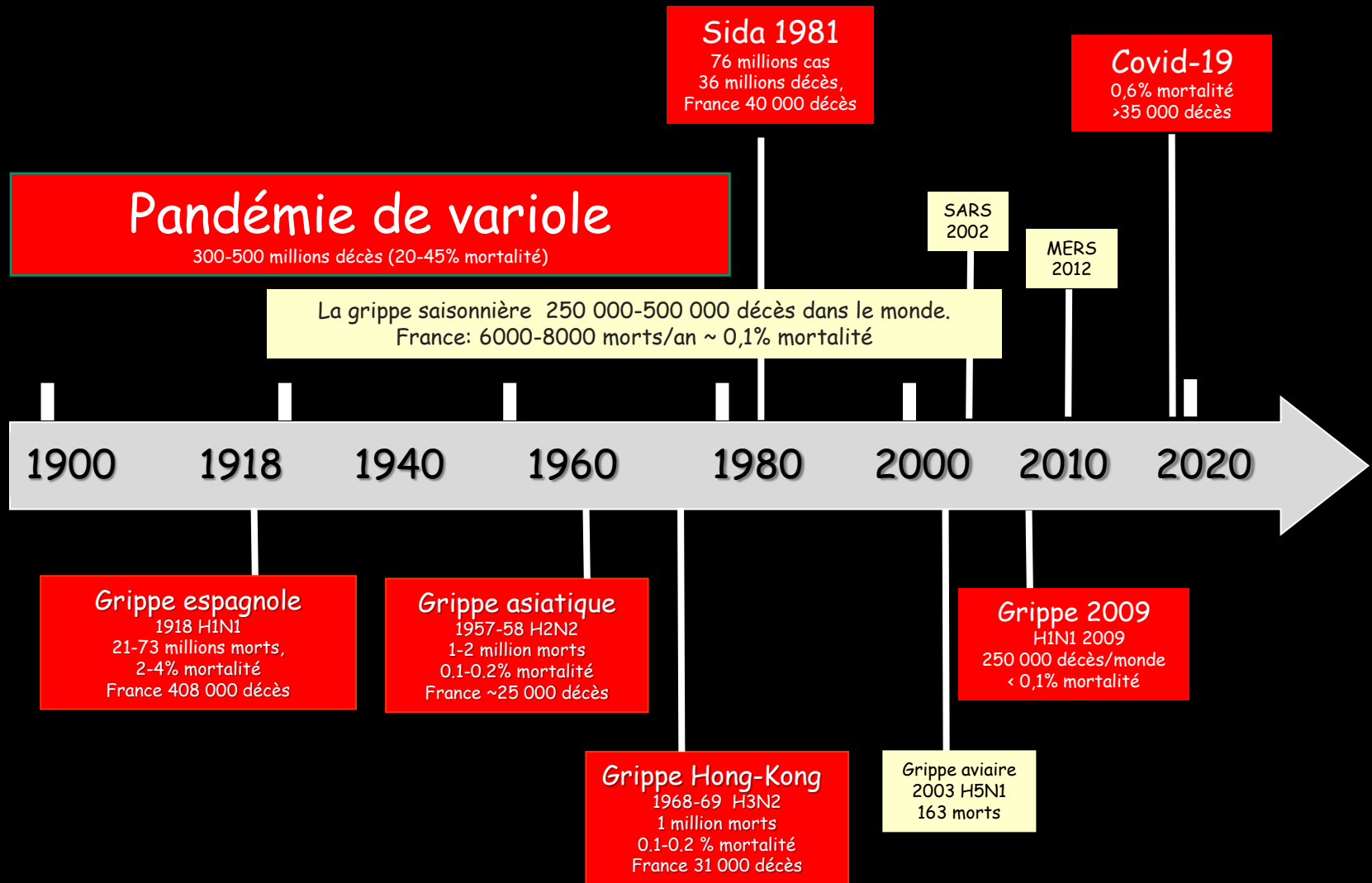
3. Variant "brésilien" B.1.1.248 (juil 2020 Brésil, janv 2021 Japon)

- Le variant circule dans la région amazonienne (Manáos): 12 mutations dans Spike (N501Y, E484K...), très contagieux.

4. Variant "californien" CAL.20C

- juillet 2020 Los Angeles, puis dans le sud de la Californie en octobre 2020. Janvier 2021, le variant CAL.20C représentait 50% des échantillons,

Les pandémies des XX^e et XXI^e siècles



La pandémie de grippe espagnole 1918-1919



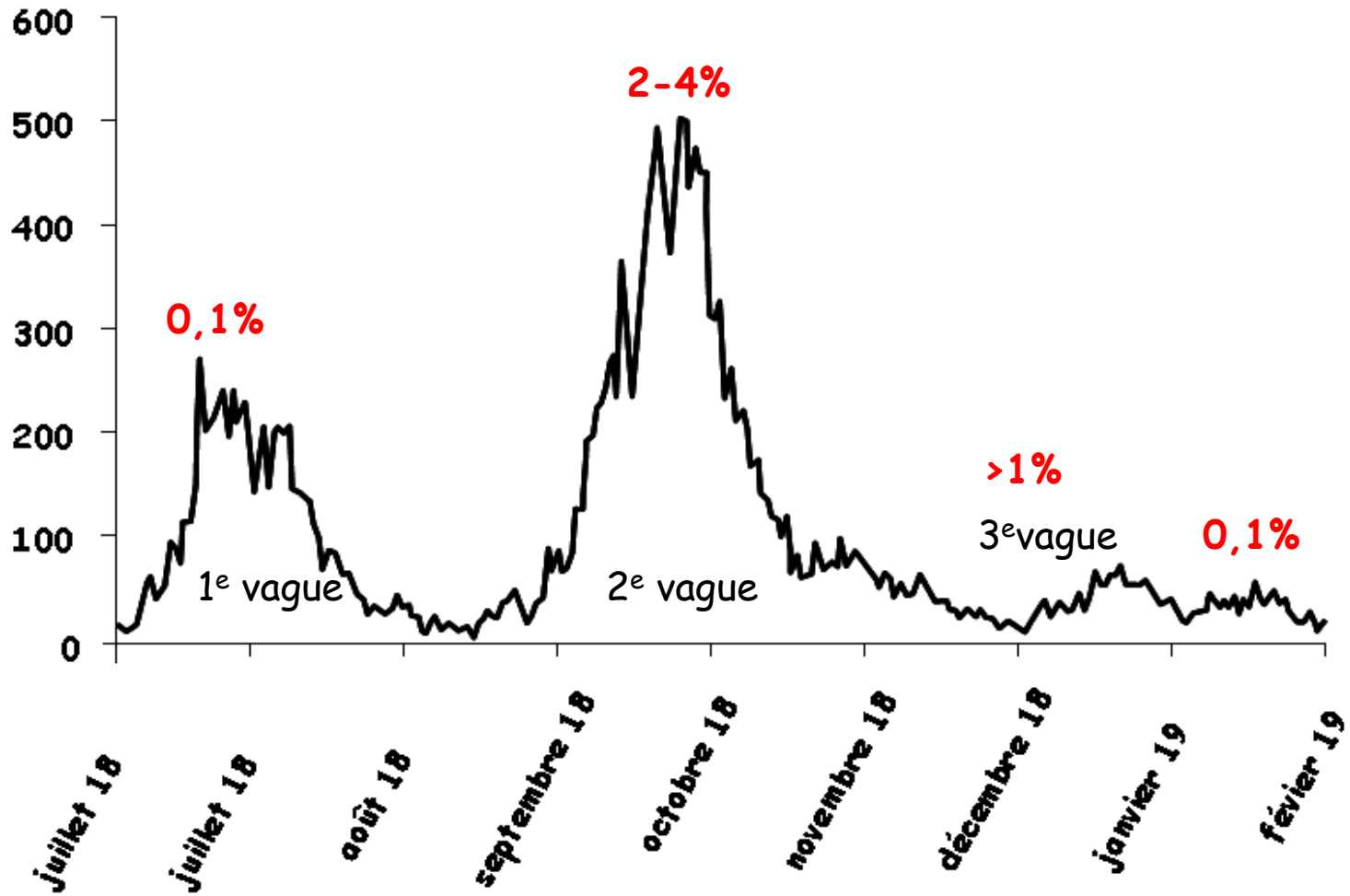
Mars 1918

Virus H1N1

- Population mondiale: 1,8 milliards d'individus
- Taux d'infection: > 80% 1,4 milliard de sujets infectés (RO 1,5-3)
- Taux d'attaque : ~45 %
 - patients symptomatiques ~800 millions
- Mortalité 2-4 % > 50 millions de décès

Les vagues épidémiques

N° cas (milliers)



Bilan provisoire de la pandémie de Covid-19

La grippe espagnole

- Échec de l'isolement du virus
- Échec des essais de vaccination
- Absence de traitement antibiotique, oxygène, réanimation
- Absence de coordination internationale
- Absence de communication (censure)
- Seules mesures : les masques, la quarantaine et l'interdiction des rassemblements
- **Bilan mondial: 21-73 millions décès/population mondiale 1,7 milliard**
- Bilan France : 400 000 décès / 38 millions
- États-Unis 549 000/105 millions

La Covid-19

- Isolement du virus dès le 10 janvier 2020
- Intense recherche scientifique internationale +++
- Vaccins testés efficaces dès octobre novembre 2020, rapidement adaptables aux mutants
- Traitement symptomatiques (oxygène, anti-inflammatoire, corticoïde, anticoagulant...)
- Internet : modèles mathématiques, traçabilité, télétravail, vidéoconférences...
- Coordination internationale
- **Bilan partiel monde: 115 millions contaminés/2,57 millions de décès/population mondiale 7400 millions**
- Bilan provisoire France: 87 000 décès/67 millions
- Bilan provisoire USA : 520 000 décès/ 332 millions

Un scénario possible

Grâce à la vaccination généralisée, contrôle des vagues épidémiques et retour à la vie normale , évolution vers l'endémicité avec une saisonnalité (scénario grippe espagnole)

Merci de votre attention

