



# Déterminants épidémiologiques de la dynamique épidémique et du fardeau en santé publique du Covid-19

**Jean-Claude Desenclos**  
Santé publique  
France

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 66.

L'infection humaine par le Sars-Cov-2 a émergé à Wuhan, en Chine, début décembre 2019. Elle a été détectée du fait de l'augmentation des hospitalisations pour syndrome de détresse respiratoire aiguë d'allure infectieuse sans étiologie connue [42]. Un nouveau Betacoronavirus, le Sars-Cov-2, a été identifié début janvier 2020 comme agent causal. Initialement attribuée à la fréquentation du marché de Wuhan, la transmission de personne à personne par voie respiratoire a été très vite identifiée. Ce nouveau virus, auquel l'ensemble de la population est susceptible, a ensuite diffusé dans le monde entier en quelques semaines *via* la mobilité internationale des personnes infectées. Il s'est ensuite répandu dans la population des différents pays *via* les contacts entre personnes et les rassemblements. La rapidité de la diffusion et la gravité de l'infection – qui est fonction de l'âge, de la présence de comorbidités et des conditions sociales – ont eu un impact brutal sur les systèmes de soins, sur la mortalité et sur la vie sociale. Depuis le début de l'épidémie, plusieurs vagues épidémiques ont eu lieu (quatre en France<sup>1</sup>) avec plus de 250 millions de cas de Covid-19 répertoriés au niveau mondial (chiffre sous-estimé car tous les cas ne sont pas testés), dont plus de 5 millions de décès. En France, le bilan cumulatif est de près de 7,3 millions pour les cas répertoriés et de 118 300 pour les décès<sup>2</sup>.

La dynamique temporo-spatiale et l'impact de l'épidémie sur la morbidité et la mortalité résultent de facteurs multiples incluant les propriétés du virus et leur évolution (écologie évolutive), les caractéristiques des personnes et populations exposées et infectées, les facteurs environnementaux, climatiques et sociaux, la mise en œuvre des mesures de prévention pharmaceutiques (vaccins principalement) et non pharmaceutiques (masques, mesures barrières, distanciation physique et mesures de restriction des contacts sociaux et de mobilité), l'adhésion des populations à celles-ci, et la capacité et la performance du système de soins primaires et hospitaliers. Les connaissances ont rapidement progressé avec notamment la découverte et le développement de vaccins efficaces et bien tolérés. De nombreuses incertitudes demeurent, notamment sur la durée de la protection acquise par l'infection naturelle et par la vaccination, sur la capacité évolutive du virus et l'impact des variants qui prennent le dessus par

avantage sélectif, sur la disponibilité à venir des vaccins pour les pays les plus démunis et sur l'adhésion des populations aux mesures de prévention.

## Les déterminants de la dynamique pandémique

La transmission du Sars-Cov-2 est principalement interhumaine *via* les gouttelettes naso-pharyngées. Les aérosols générés par les hôtes infectieux interviennent également [48]. L'efficacité de la transmission est meilleure en milieu intérieur mal ventilé et quand l'hôte infectieux excrète une quantité importante de virus, tousse, éternue, parle fort ou chante. La transmission est possible directement par les mains. Elle peut aussi être indirecte *via* des surfaces contaminées. Une proportion importante de personnes infectées, notamment d'enfants, développe peu ou pas de symptômes mais transmet le virus. La période d'incubation est en moyenne de cinq à six jours, avec des extrêmes pouvant aller de deux à quatorze jours [48]. Pour les sujets infectés symptomatiques, la contagiosité précède de deux à trois jours la survenue des symptômes, ainsi la période de latence (période de temps entre la date d'infection et le début d'excrétion du virus au niveau naso-pharyngé) varie entre deux et quatre jours, ce qui en comparaison du Sras ou du MERS-Cov réduit en partie l'efficacité du dépistage-traçage et de l'isolement des contacts, les cas identifiés ayant pu transmettre l'infection avant que le diagnostic ne soit posé.

Le nombre de reproduction de base ( $R_0$ ) de l'infection par le Sars-Cov-2 a été estimé lors de son émergence (souche historique de Wuhan) aux environs de 2,5. L'intervalle de génération est de sept jours [48]. Ainsi, en l'absence de mesures de contrôle et dans une population complètement susceptible, un sujet infectieux transmet en moyenne l'infection à 2,5 sujets en sept jours et ainsi de suite pour chaque nouveau sujet infecté, induisant une croissance exponentielle. La valeur du  $R_0$  permet d'estimer le niveau d'immunité collective nécessaire pour que le nombre de reproduction effectif ( $R_{\text{eff}}$ , voir ci-dessous) passe en dessous de la valeur 1, situation dans laquelle l'épidémie régresse. Pour une valeur de  $R_0$  de 2,5, le niveau d'immunité collective théorique à atteindre est de 60 % de la population.

Cependant, le nombre de cas secondaires pour le Sars-Cov 2 est très hétérogène d'une situation de transmission à une autre, une proportion importante de sujets infectieux ne transmettant pas l'infection et, *a contrario*, certaines situations engendrant une large diffusion à partir d'une seule personne infectée. Cette

1. Au moment de la rédaction de cet article.

2. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>

forte « disproportion » de la transmission est évaluée par la proportion de sujets infectieux à l'origine de 80 % des contaminations secondaires, dont les estimations varient de moins de 10 % à 20 % [48]. Elle traduit la forte propension à la survenue de *clusters* de Covid-19 qui amplifient la diffusion et qu'il importe de détecter au plus tôt pour en limiter l'impact par l'application intensive, précoce et ciblée du dépistage-traçage et de l'isolement. L'identification des caractéristiques de ces événements à haut risque de transmission permet de cibler de manière plus efficace et efficiente le *contact tracing*. Une stratégie de rétro-traçage à la recherche du contaminateur à l'origine de l'événement de contamination d'au moins un cas, pour ensuite commencer un traçage des personnes exposées lors de cet événement et ainsi maximiser l'identification d'autres personnes contacts infectées, a été proposée et mise en œuvre sur la base du constat de cette forte disproportion de la transmission du Sars-Cov-2.

Lorsque les mesures de lutte sont mises en place, le nombre de reproduction effectif ( $R_{eff}$ ) estimé à partir des indicateurs d'incidence en communauté ou des cas hospitalisés permet de suivre la dynamique épidémique. Le  $R_{eff}$  est une fonction du taux de contact, de la probabilité de transmission du virus pour un contact, de la durée de la période infectieuse et de la proportion de susceptibles dans la population (figure 1). Ainsi, la réduction de la proportion de susceptibles, par l'infection naturelle (que l'on peut estimer par des enquêtes de séroprévalence) et par la vaccination, contribue directement à la maîtrise de l'épidémie, ce d'autant plus que l'on s'approche du niveau d'immunité collective. Parmi les mesures de gestion non pharmaceutiques, la distanciation physique et sociale réduit les taux de contact entre personnes alors que le port du masque

réduit sensiblement la probabilité de transmission lors des contacts entre personnes. Le dépistage et l'isolement précoce des sujets infectés et de leurs contacts (avant le troisième jour suite au contact avec un cas infectieux) réduisent l'opportunité de la transmission en minimisant le taux de contact pendant la période contagieuse. Un traitement antiviral efficace précoce, et encore plus en prophylaxie, réduirait la charge virale excrétée et sa durée et contribuerait à réduire le nombre de reproduction et la dynamique épidémique. Mais de tels médicaments ne sont pas disponibles à ce jour.

### Sévérité et fardeau de la maladie

La caractérisation de la sévérité et du fardeau d'une infection émergente comme le Covid-19 est un enjeu épidémiologique important. Si les premières informations disponibles sont celles issues de la description des premiers cas graves hospitalisés, il importe de pouvoir connaître le nombre d'infections réellement survenues en communauté et ainsi estimer, relativement à celles-ci, le nombre de sujets nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier, en particulier en soins critiques, et le nombre de décès (taux de létalité relatif à l'infection). L'estimation de cette « pyramide de la morbidité/mortalité » nécessite de disposer du nombre de personnes infectées (par modélisation ou enquête séro-épidémiologique), sachant qu'une proportion importante d'infection au Sars-Cov-2 a une expression infraclinique. Cette pyramide, reconstituée à la fin de la première vague épidémique à partir de travaux de modélisation [65] et des données épidémiologiques hospitalières, est illustrée par la figure 2.

La sévérité et la létalité de l'infection Covid-19 sont fortement liées à l'âge, surtout à partir de 65 ans, et à la présence de comorbidités (diabète, obésité,

figure 1

### Déterminants du nombre de reproduction effectif ( $R_{eff}$ ) et points de maîtrise d'une épidémie d'infection à transmission de personne à personne qui en découlent

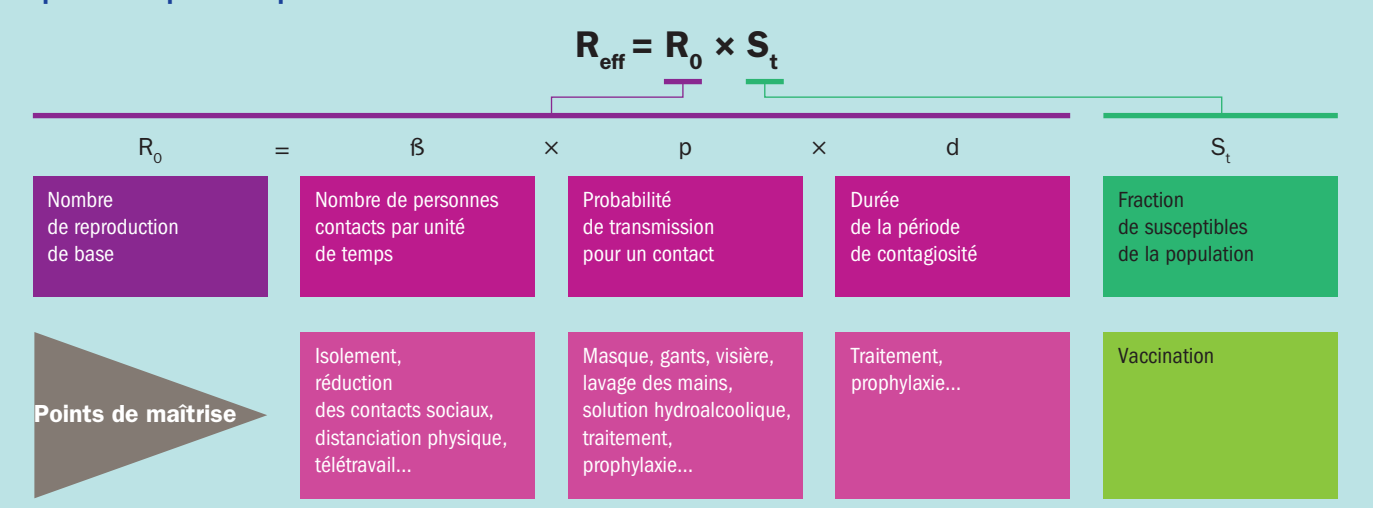
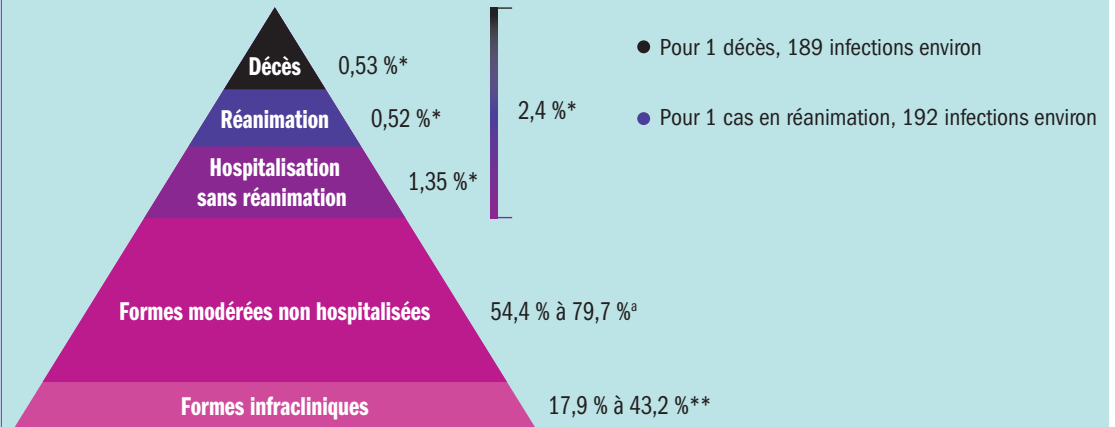




figure 2

### Pyramide des formes cliniques de l'infection au Sars-Cov-2 : estimations (en pourcentage) relatives au nombre total d'infections survenues dans la population en France, avril 2020



La pyramide ne prend pas en compte les décès non hospitalisés.

a. Différence entre les infections totales (100 %) d'une part, et les formes infracliniques (17,9 % à 43,2 %) et les formes hospitalisées (2,4 %) d'autre part.

Sources : \* [65]. \*\* Mizumoto K., et al. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180> pour la valeur basse, et Lavezzo E., et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20053157v1> pour la valeur haute.

maladies cardiovasculaires, maladies et traitements immunosuppresseurs [71]). Les inégalités sociales et territoriales de santé sont des déterminants importants de la sévérité et du fardeau du Covid-19 [71]. Cela résulte de la plus grande fréquence des comorbidités et du retard à l'accès aux soins au sein des communautés les moins favorisées socialement, et encore plus pour les populations en grande précarité. Si, au début de l'épidémie, la diffusion de l'infection a pu être l'apanage des personnes très connectées internationalement, une fois la transmission communautaire installée, les conditions de vie et d'emploi et la défaveur sociale accroissent la transmission et contribuent directement au fardeau plus élevé du Covid-19 chez les moins favorisés.

#### Évolution du virus et de la durée de protection immunitaire acquise par l'infection et par la vaccination

Depuis la première vague, plusieurs variants ont émergé, diffusés et fortement contribué à la survenue des vagues épidémiques suivantes, sans que les restrictions de déplacements internationaux aient pu les empêcher. La réplication de ce virus à ARN est associée à un fort taux de mutations. Les variants qui ont un avantage fonctionnel en termes d'interaction avec l'hôte humain (*fitness*) prennent alors le dessus sur les précédents, qu'ils remplacent massivement. Ces variants (Alpha, Beta, Gamma et Delta) ont émergé lors d'épisodes d'intense transmission, alors que la pression immunitaire restait limitée. Les variants Alpha et Delta sont caractérisés par une réplication virale plus élevée, notamment au

niveau naso-pharyngé, augmentant ainsi le risque de transmission lors des contacts. La durée d'excrétion virale pourrait aussi être plus longue et la période de latence plus courte. Le  $R_{eff}$  est ainsi augmenté (60 % pour le variant Alpha en comparaison de la souche historique, et 60 % pour le variant Delta en comparaison du variant Alpha). Ainsi, pour le variant Delta, le nombre de reproduction de base serait de l'ordre de 6, ce qui implique un niveau d'immunité collective à atteindre de 83 % (contre 60 % pour la souche historique). L'avantage fonctionnel ainsi conféré par les nouveaux variants, plus transmissibles dans une population insuffisamment protégée, se traduit par une nouvelle vague épidémique. L'émergence de ces variants met en péril les stratégies « zéro Covid » – choisies par certains pays (l'Australie notamment). Les nouveaux variants peuvent aussi acquérir une plus grande virulence avec une sévérité accrue. Pour le variant Alpha, certaines études vont dans ce sens mais pas d'autres. Pour le variant Delta, une sévérité accrue est rapportée pour l'adulte ; des études récentes suggèrent que ce n'est pas le cas chez l'enfant.

L'échappement immunitaire associé à l'émergence des variants est aussi un sujet de forte préoccupation [39]. Les estimations de l'efficacité vaccinale (EV) en vie réelle apparaissent moindres pour le variant Delta. Une baisse de l'immunité au cours du temps, notamment chez les personnes plus âgées est maintenant documentée. Selon des études récentes, cette baisse pourrait concerner, dans une moindre mesure, les formes sévères. Face à ces évolutions très dynamiques du virus qui rendent la

trajectoire de l'épidémie instable et pourraient réduire les bénéfices de la vaccination, l'épidémiologie génomique virale en temps quasi réel est cruciale, ce qui a nécessité de forts investissements d'infrastructure (projet EMERGEN). L'évaluation épidémiologique en temps quasi réel de l'efficacité vaccinale est tout aussi essentielle pour adapter la stratégie vaccinale (rappel), de même que le suivi de l'adhésion aux vaccins et de ses déterminants (sociaux en particulier) pour améliorer la couverture vaccinale par des interventions adaptées au plus près des territoires et lieux de vie.

Alors que le niveau de vaccination a fortement progressé dans les pays les plus favorisés, les constats épidémiologiques les plus récents plaident pour une prévention associant un très haut niveau de vaccination,

l'adaptation raisonnée du schéma vaccinal à l'évolution du virus et sa durée de protection effective en population par l'introduction de dose de rappel [39], tout en maintenant des mesures individuelles et collectives proportionnées de réduction de la transmission. La disponibilité de la vaccination dans les pays les moins favorisés est un enjeu majeur de santé globale et d'équité [39]. Enfin, l'évaluation des conséquences épidémiologiques à long terme du Covid (Covid long) et du fardeau en santé publique des conséquences indirectes de la pandémie (santé mentale, retard à la prise en charge et à la prévention des autres pathologies, conséquences sociales...) sont autant d'enjeux supplémentaires auxquels le système de santé publique et la société doivent faire face. ♥