



HAL
open science

Les $2/3$ du chemin vers l'équilibre endémique ont été parcourus

Samuel J Sender, Pierre Sonigo

► **To cite this version:**

Samuel J Sender, Pierre Sonigo. Les $2/3$ du chemin vers l'équilibre endémique ont été parcourus. 2021. hal-03189071

HAL Id: hal-03189071

<https://hal.science/hal-03189071v1>

Preprint submitted on 2 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les 2/3 du chemin vers l'équilibre endémique ont été parcourus

Samuel Sender (PhD),¹ Pierre Sonigo (MD, PhD)²

Table of Contents

Introduction	1
I) De l'épidémie à l'endémie : le cas des coronavirus	2
Un passage naturel à l'endémie	2
Qu'est-ce que l'endémie pour un virus respiratoire ?	3
II) Les différentes estimations existantes de la population exposée	5
L'impossibilité de corriger précisément les mesures des nouveaux cas	5
Les mesures basées sur le taux de reproduction du virus	5
Le biais des mesures d'exposition basées sur les tests sérologiques	5
Le manque de robustesse des mesures d'exposition basées sur les tests sérologiques	6
III) Nouvelle stratégie d'estimation et indicateur en temps réel	8
Introduction	8
Préambule : exposition et immunisation	9
Estimation pour la France	9
Cohérence et biais de l'estimateur	10
Robustesse	11
IV) Interprétation et analyse	12
Saisonnalité des virus aériens et du Sars-CoV2	12
Prise en compte de la saisonnalité dans l'estimation de l'exposition	13
Endémie et retour vers la moyenne. Une comparaison historique	13
Conclusion	15
Appendices	16
A.1) Étude du problème d'estimation de la sévérité et de sa solution	16
A.2) La mesure d'incidence par les tests PCR (statistiques SI-DEP des laboratoires)	18
Références :	18

Introduction

Après une année d'épidémie, les politiques et les acteurs économiques doivent évaluer à quel moment le Sars-CoV2 pourra être catégorisé comme virus endémique au même titre que la grippe saisonnière et les quatre coronavirus endémiques.³

Nous décrivons d'un point de vue immunologique le passage de la phase épidémique à la phase endémique ; si le passage vers l'endémie est attendu, il est crucial de mesurer son avancement.

¹ Professeur associé, économétrie et finance ; consultant. <https://www.linkedin.com/in/samuel-sender-phd/>

Les graphiques de cette étude sont mis à jour quotidiennement ici : <https://samjs.sjinyapps.io/CoViD>

² Chief Scientific Officer, Laboratoires Sebia, diagnostiques cliniques.

<https://www.linkedin.com/in/pierre-sonigo/>

³ Les quatre coronavirus humains (HCoV) responsables d'infections courantes chez l'homme : HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1, voir Segondy (2020) pour une description.

Si l'arrivée de nouveaux variants conduit à des prévisions alarmistes de la part de l'Institut Pasteur comme de l'Inserm, c'est parce qu'ils estiment qu'au plus 20% de la population a été exposée au virus, et qu'une infection rapide des 80% restants conduirait à quatre fois plus d'hospitalisations, d'admissions en réanimation et de décès que le cumul réalisé jusqu'à présent, si bien que la simple contamination des actifs suffirait à saturer les capacités hospitalières ; si en revanche 80% de la population active déjà été exposée et naturellement immunisée, alors une contamination rapide des 20% restants ne générerait qu'une vague représentant le quart du cumul réalisé ; la seule vaccination des plus fragiles suffirait.

Sommes-nous aujourd'hui proche de 20% de contamination comme le plaident l'Institut Pasteur et L'Inserm ? Ou sommes-nous plus proches des 80% qui marqueront la fin des inquiétudes généralisées ?

Nous passons en revue les indicateurs de progression vers l'immunité de groupe proposés dans la littérature académique et par l'Institut Pasteur en analysant leurs biais et leur robustesse, tant du point de vue médical que du point de vue statistique.

Nous proposons une approche plus robuste du point de vue statistique, se basant sur des données hospitalières plutôt que sur les résultats de tests PCR volontaires ou de tests sanguins qui sous-détectent massivement les infections asymptomatiques.

La difficulté à détecter les cas asymptomatiques ou peu symptomatiques implique une difficulté à estimer l'exposition au coronavirus des moins de 30 ans, puisqu'ils sont majoritairement dans ce cas. Selon l'approche retenue, entre 50% et 80% des 30-60 ans ont été exposés au Sars-CoV2.

Si ceci diminue très fortement les risques d'une flambée exponentielle, il faut aussi s'attendre à ce que la virulence du virus acquière des caractéristiques saisonnières, comme c'est déjà le cas de la grippe et des coronavirus endémiques : à la fin de l'automne comme à la fin de l'hiver, les hospitalisations et les réanimations sont en hausse, et malgré sa courte histoire, la CoViD19 semble déjà obéir à cette régularité.

I) De l'épidémie à l'endémie : le cas des coronavirus

Un regard immunologique sur les modèles épidémiologiques

Un passage naturel à l'endémie

Commençons par une vue d'ensemble très large.

Les virus ont des caractères intrinsèques, liés à leur capacité à se transmettre facilement (c'est le cas des virus respiratoires), à leur capacité d'accroche aux récepteurs cellulaires (c'est le cas du Sars-CoV2 avec la protéine Spike sur les récepteurs ACE2), à leur capacité de multiplication dans certains organes ou types cellulaires donnés, puis à leur capacité à endommager ces organes, soit directement (dégradation des cellules), soit indirectement (inflammation, action du système immunitaire).

Toutefois, la pathogénicité d'un virus n'est pas une caractéristique intrinsèque du virus mais de sa relation à l'hôte. C'est le résultat conjoint des caractéristiques intrinsèques du virus et des défenses immunitaires acquises par première exposition au virus (ce que l'on appelle l'immunité acquise homologue), par exposition à des virus proches (immunité acquise croisée), ou par vaccination (immunité vaccinale).

Pour les virus aériens dont le potentiel de circulation est très élevé, on arrive naturellement à une exposition progressive de la majorité de la population, ce qui en retour permet la construction de défenses immunitaires dans la population.

Il est important de préciser qu'en virologie, les vaccins ne font jamais mieux que l'infection elle-même. Il est donc inutile de vacciner les personnes déjà infectées. On peut aussi comptabiliser les personnes infectées et les personnes vaccinées pour connaître la proportion de personnes protégées. La protection immunitaire est d'autant plus forte que l'infection (ou la vaccination) est récente et que le premier virus infectant est peu différent de celui qui arrive ensuite.

Ainsi, l'infection par les coronavirus endémiques qui survient chez 100% de la population dans l'enfance autour de l'âge de 3 ans protège très bien contre Sars-CoV2, malgré la forte différence entre le virus immunisant et le virus qui vient en second, pendant la décennie qui suit, c'est-à-dire les enfants et les sujets jeunes. Cette protection devient insuffisante lorsqu'on avance en âge : à la baisse naturelle de l'immunité acquise avec le temps s'ajoute la différence entre le premier et le second virus.

Qu'est-ce que l'endémie pour un virus respiratoire ?

Pour de nombreux virus qui ne touchent pas les voies respiratoires, l'immunisation d'un individu et l'élimination du virus dans le corps rend cet individu non contagieux, et non susceptible d'être réinfecté, ce qui réduit la circulation du virus et permet son éradication. C'est ainsi que la poliomyélite a été éradiquée.

Le modèle épidémiologique standard SIR décrit l'éradication par immunité collective : au début de l'épidémie, chaque personne infectieuse contamine R_0 nouvelles personnes ; quand plus de la fraction $1-1/R_0$ de la population a été immunisée et qu'une proportion inférieure à $1/R_0$ est susceptible, chaque personne infectée contamine moins d'une personne.

Pour un virus respiratoire, il n'est pas possible de parler d'immunité de groupe bloquant la transmission comme pour la variole ou la poliomyélite. Il est essentiel de distinguer l'immunité profonde qui protège des formes graves touchant les poumons et l'immunité muqueuse qui bloque la transmission. En effet, l'immunité muqueuse est peu efficace, et transitoire, comparée à l'immunité profonde. Elle n'empêche pas la circulation du virus via l'infection bénigne des voies respiratoires supérieures. Il s'agit de sinusites ou rhinopharyngites couramment appelées rhumes. Ainsi, la population est depuis longtemps largement immunisée contre les coronavirus endémiques ou la grippe, mais cela n'empêche nullement le virus de circuler via des infections le plus souvent bénignes.

Sur la question de la durée de la protection résultant d'une infection passée, il est essentiel de distinguer les réinfections bénignes survenant sous forme de rhumes et les infections des tissus profonds comme le poumon. La protection contre les rhumes est mauvaise et les réinfections bénignes surviennent malgré une excellente protection contre les infections profondes. Sans

effectuer cette distinction, la question de la durée de l'immunité ou de la protection contre la transmission deviennent extrêmement confuses.

L'endémie se caractérise du point de vue statistique comme un état *stationnaire*,⁴ c'est-à-dire que ses caractéristiques sont stables. D'un point de vue statistique, l'endémie ne peut se constater qu'ex-post, quand le passage des années permet de caractériser la moyenne et variance du nombre de morts.

D'un point de vue pratique, la situation est donc endémique quand les virus aériens circulent largement dans la population (immunité faible des muqueuses) avec des effets acceptables (immunité profonde forte pour la majorité de la population).

C'est le cas de la grippe et de 4 coronavirus (cousins du Sars-CoV2).⁵ Gripes, rhinovirus et coronavirus endémiques génèrent chaque année un nombre variable d'hospitalisations et de morts, mais en grande majorité chez les personnes les plus âgées ; la vaccination de la majorité des plus de 65 ans réduit les formes grippales graves, mais certaines années sont significativement plus sévères tant au niveau mondial (1956-1958, 1968-1970) que national les années 2009, 2014-15, 2016-17-18 ont une mortalité grippale plus forte).

Du point des statisticiens et des épidémiologistes de Sirius, la sagesse serait d'attendre vingt ans pour estimer moyenne et variance annuelle de la pathogénicité du virus, et commencer d'éventuelles discussions sur son caractère endémique.

D'un point de vue pratique, pour le reste des humains, il faut pouvoir caractériser même de manière imparfaite l'état de la transition vers l'endémie. Les deux variables les plus importantes sont l'estimation de la population exposée au virus, et l'évolution de la pathogénicité à travers divers indicateurs de sévérité empirique.

⁴ Un processus est dit stationnaire si ses propriétés ne dépendent pas du temps ; pour simplifier, dans le cas de virus à priori saisonniers, un processus est stationnaire si ses propriétés « mesurables » telles que nombre de contaminations et de morts attendus pour une année quelconque sont égales à leur moyenne de long-terme. Pour une présentation basique, voir Wikipedia [en français ici](#), et pour une présentation plus technique, [en anglais ici](#).

⁵ Faute de tests sanguins ou PCR, grippe, rhume et infections par divers coronas sont souvent confondus en pratique.

II) Les différentes estimations existantes de la population exposée

L'impossibilité de corriger précisément les mesures des nouveaux cas

Mesurer la part de la population déjà infectée par le virus aurait été très simple s'il avait été mis en place des mesures fiables et une collecte auprès d'échantillons représentatifs comme pour les autres phénomènes sociaux ou économiques.⁶ On ne peut que se demander ce qui a empêché le conseil scientifique de la préconiser, et les instituts médico-statistiques de le réaliser en France.

Mais les méthodes de collectes utilisées jusqu'à présent ne permettent pas de mesure fiable. Les tests PCR sont volontaires, et la capacité à tester était insuffisante avant l'automne.

La correction des sous-estimations officielles est de plus rendue difficile par l'absence de transparence et de communication sur les caractéristiques des populations testées.

Les variables manquantes biaisent les modèles, et le défaut de méthodologie de collecte combiné au manque de transparence et à la culture du secret statistique empêchent les corrections complètes quantitatives et méthodologiques.

Toutes les études qui se basent sur les mesures d'infection comportent des biais importants, et sont extrêmement imprécises.

Les mesures basées sur le taux de reproduction du virus

Dans les modèles épidémiologiques traditionnels, l'immunité de groupe seule modifie la vitesse de circulation du virus, et l'évolution de cette dernière permet d'inférer l'immunité de groupe (la population totale exposée).

Ce raisonnement n'est pas applicable au cas des virus aériens puisque l'immunité de groupe, profonde, ne ralentit que très partiellement la vitesse de circulation du virus.⁷

La réduction de la vitesse de circulation du virus ne reflète donc que très partiellement l'immunité profonde, et les analyses fondées sur la circulation du virus sous-estiment le chemin parcouru vers l'immunité globale.

Le biais des mesures d'exposition basées sur les tests sérologiques

En l'absence totale de procédure fiable de collecte d'information sur les tests PCR, se sont les tests sérologiques qui servent d'étalonnage au reste des mesures d'exposition de la population (nous discutons des biais des mesures PCR et de leur correction qualitative en annexe A.2).

Le principe des tests sérologiques est que la persistance des anticorps permet pour chaque personne testée de déterminer si son exposition au Sars-CoV2 a généré une réponse

⁶ Voir aussi exemple Sender (2021)

⁷ Par ailleurs, la circulation du virus ne se fait pas sans contrainte en raison des mesures de santé publique et des comportements individuels (les êtres humains ne se comportent pas toujours comme des rats de laboratoires du modèle SIR).

immunitaire via des anticorps spécifiquement induits par ce virus.⁸ Un certain nombre d'études sérologiques ayant été conduites sur des populations entières, qu'il s'agisse de zones à risque ou d'études ponctuelles nationales, on évite ainsi le biais de participation des tests en laboratoire de ville.

Ces estimations d'infections initiales peuvent être rapportées à des estimations de complication, et c'est typiquement la mortalité qui est retenue. Le développement de la mortalité sur l'ensemble de la période, rapporté à une *estimation* du ratio initial mortalité sur incidence, permet d'en déduire l'incidence totale. A l'évidence, ce calcul ne corrige ni du biais de mesure des tests sérologiques, ni de la diminution de la mortalité due à la fois aux progrès médicaux et à la progression de l'immunité profonde dans la population.

Pourtant, ces biais sont importants. Kahn (2020, et références citées dans le texte) rappelle que les tests sérologiques échouent généralement à détecter les asymptomatiques, ce qui est cohérent avec les résultats détaillés de Carrat *et al.* (2020); ce fait, combiné avec la mesure de Petersen and Phillips (2020) de 75% d'asymptomatiques lors de la première vague, implique de multiplier les résultats officiels par 4.⁹

Les résultats des études du Diamond Princess, souvent utilisés comme référence (Pasteur, mars 2021) confirment ce biais. Le navire de croisière Diamond Princess, immobilisé pendant deux semaines dans le port de Yokohama, en février 2020, avec ses 3600 passagers et son équipage, a permis, grâce à l'absence totale de mesure d'isolation des passagers, et grâce à un système de ventilation commun des cabines, d'obtenir une exposition de la totalité de ses occupants au virus Sars-CoV2. Pourtant, seuls 20% des passagers ont été testés positifs,¹⁰ ce qui suggère de multiplier l'incidence apparente (se fondant sur cette observation) par un chiffre proche de 5.

L'Institut Pasteur, qu'il utilise l'enquête épidémiologique liée au Diamond Princess ou l'enquête EPICOV menée sur le territoire français en mai 2020, estime le taux d'exposition proche de 15% pour l'ensemble de la population (et proche de 20% pour les moins de 50 ans). Une multiplication par 4 ou 5 de ces résultats compte-tenu du biais initial des mesures sérologiques implique une exposition totale de 75% à 100% de la population.

Le manque de robustesse des mesures d'exposition basées sur les tests sérologiques

Cette partie analyse la robustesse des estimations, et d'autres biais de mesure. Le lecteur pressé peut sauter une case et atteindre la partie suivante.

L'étude de la robustesse demande d'écrire et d'analyser l'estimateur.¹¹ En France, l'enquête EPICOV a permis une estimation de la population exposée pendant la première vague, et donc une estimation du taux de létalité du virus, noté IFR ou CFR (pour *Infection Fatality Ratio* ou

⁸ Dans une période récente pour les populations âgées.

⁹ Si pour simplifier on retient que seuls les 25% de symptomatiques ont été positifs en sérologie. En pratique, le degré de sous-estimation dépend en pratique de l'étalonnage des équipements de diagnostics et du seuil retenu pour la validation des tests, et un coefficient multiplicateur plus important doit être envisagé en particulier pour les moins de 60 ans.

¹⁰ 21% des voyageurs, 14% de l'équipage dont la moyenne d'âge était plus faible. Ceci confirme aussi l'importance de l'âge dans la réponse immunitaire.

¹¹ Nous prenons ici un estimateur purement statistique, basé sur une mesure initiale des IFR et du développement de la mortalité. Mettre les IFR comme variable d'entrée d'un modèle plus complexe aboutit qualitativement au même résultat.

Case Fatality Ratio), qui vient du ratio D/I du nombre de décès (D, ou F dans IFR) sur le nombre de personnes infectées (I).

Ce ratio $IFR = D/I$ permet d'estimer la proportion de personnes immunisées (Itot : cumul des nouvelles infections) à partir des décès totaux (Dtot : cumul des « nouveaux » décès), avec la formule $Itot \times H \times Dtot / IFR$. Cette estimation serait fiable si la mesure du ratio IFR l'était, et que le ratio IFR mesuré pour la première vague restait inchangé.

Cette méthode, utilisée dans Driscoll *et al.* (2020), souffre de quatre problèmes majeurs :

- robustesse : division par zéro
- IFR (Infection Fatality Ratio): fiabilité des mesures des infections (I) et des décès (F)
- temporalité : évolution du ratio IFR

1) Ce calcul pose tout d'abord un problème de robustesse : les IFR sont proches de zéro (en particulier chez les plus jeunes) et variables. Si l'on prend pour référence les deux enquêtes locales (Crepigny an Vallois, Oise, voir détail et références dans Ioannidis, 2020) conduites auprès de moins de 65 ans dans des zones à fort taux de contamination, la première conclut à un IFR de 0.04%, et la deuxième à un IFR 0.01%. Avec cinq mille morts de moins de 65 ans en France sur toute la période, on aboutit à une estimation d'exposition de la population de 25% avec la deuxième étude, et de 100% pour la première.

Ce problème d'estimation est *mal posé* au sens de Dufour (1997 pour un aperçu théorique et 2001 pour une exposition pédagogique en français) : les IFR non significativement différents de zéro, en particulier pour les moins de 30 ans, ne permettent pas de déterminer de borne supérieure de la population exposée. On pourrait donc dire que les conclusions tirées des estimations réalisées avec ces outils ne reflètent en réalité que les *a-prioris* de leurs modélisateurs ou des institutions qui les emploient.¹²

On trouve d'ailleurs quelques signes d'incohérences dans les différentes études publiées suivant cette méthodologie. Ioannidis (2020) étudie de nombreux prélèvements sérologiques, et montre la variabilité extrême des estimations IFR induites ; Driscoll *et al.* (2020) étudient l'exposition par tranche d'âge, et dans certaines régions les estimations d'exposition de la population sont supérieures à 100%. On notera que les méta-analyses telles que Gaydha *et al.*, (2020) ne permettent pas de robustifier les problèmes *mal posés*.¹³

2) Problèmes de mesure statistique des IFR

Ce problème de robustesse est d'ailleurs exacerbé par le problème de mesure des deux variables clés qui composent l'IFR: la séropositivité dans la population et les décès.

¹² Statistiquement, on ne peut exclure que 200% de cette population ait été exposée au virus. Le bon sens —en terme statistique un *prior*, c'est-à-dire la *loi a priori* suivie par les IFR ou l'exposition— permet évidemment d'affirmer qu'au plus 100% des moins de 30 ans ont été exposés. Si l'on ne contraint pas le support de la loi de probabilité des IFR à être positif et avec des densités suffisamment faibles proche de zéro — par exemple si l'on prend une loi normale — alors on ne peut exclure la possibilité d'IFR nuls ou même négatifs, et aucune borne finie ne peut être donnée à l'estimation de la population exposée.

¹³ Les méta-analyses soulignent les problèmes d'estimation des expositions sur base des IFR mais ne permettent pas d'y remédier même par moyenne (l'infini ne se moyenne pas) ; moyenner les IFR avant calcul des expositions permet d'aboutir à un résultat, qui ne correspondrait cependant à aucun pays identifiable.

- Les mesures de la séropositivité souffrent des problèmes de collecte de l'information statistique évoqués **plus haut** concernant, voir Ioannidis (2020) pour mention des biais de participation, de représentation de la structure d'âge et des biais sanitaires.¹⁴
- Les mesures des décès sont peu fiables en début de période puisque faute de tests il s'agissait de suspicion de CoViD
- Il y a incohérence temporelle entre les estimations des IFR et leur utilisation. Les IFR de la première vague en France ne peuvent être utilisés pour calculer l'exposition due à la deuxième vague, puisque les IFR ont baissé en raison d'une meilleure immunité de la population, ainsi qu'une d'une amélioration des soins

3) Problèmes médicaux de mesure des IFR

Les tests sérologiques détectent les anticorps créés à la suite d'infection fortes, ils mesurent mal ou peu les infections légères que le système immunitaire a pu éliminer par des mécanismes de défense généraux (actions bloquantes du système immunitaire ou mécanismes de défense croisée) ou cellulaires.

Les infections sont plus légères chez les sujets les plus jeunes, chez qui le degré de sous-estimation peut être beaucoup plus important. Ainsi, dans l'enquête EPICOV, le ratio de séropositivité mesuré chez les 15-20 ans¹⁵ est environ moitié moindre que celui mesuré chez les 30-59 ans, ce qui est potentiellement entièrement explicable par le biais de mesure.

Conclusion

Le calcul de la population immunisée sur la base des IFR est un problème mal posé qui ne permet pas de définir d'intervalle de confiance ; ceci est théoriquement vrai pour les moins de trente ans chez qui la mortalité est quasi nulle et l'estimation de l'incidence par sérologie potentiellement très fortement biaisée. Estimer l'exposition totale pour cette tranche d'âge revient à diviser zéro par zéro, et sans correction des biais, la seule variabilité des sérologiques mène à des estimations d'exposition qui peuvent atteindre 100% de la population.

III) Nouvelle stratégie d'estimation et indicateur en temps réel

Introduction

Nous cherchons à mesurer l'évolution de l'immunité globale, ou plus précisément de la sévérité empirique du virus, utile pour la modélisation, les prévisions et les politiques publiques.

En l'absence de mesure *expérimentale* fiable de l'incidence, la stratégie d'estimation la plus classique consiste à utiliser une *quasi-expérience*. Est-il possible d'identifier une *population témoin* à la mémoire immunitaire faible, et une population cible à la réaction et *mémoire immunitaire* forte, pour mesurer l'évolution de l'immunité globale, ou plus précisément la réduction de la *sévérité empirique* compte-tenu du *caractère mutagène* du Sars-CoV2 ?

¹⁴ Certains prélèvements sont faits auprès d'une population qui se fait tester par prévention en raison des risques qu'elle encourt, d'autres lors de dons du sang d'une population par nature saine.

¹⁵ L'enquête EPICOV a eu lieu auprès de personnes de 15 ans et plus ; les enquêtes citées dans Ioannidis (2020) prennent également les moins de 15 ans en compte.

La disponibilité des données et la logique immunitaire nous conduisent à utiliser les statistiques d'hospitalisation par âge.

Préambule : exposition et immunisation

Les populations nouvellement exposées aux virus aériens développent une immunité profonde qui réduit la probabilité d'évènement graves sans empêcher la circulation du virus.

Le phénomène est le même que celui décrit dans les documentations se référant expérimentations des vaccins. On lit ainsi dans la documentation du vaccin *Pfizer (2021)* que « *Les études ont montré l'efficacité de ce vaccin (52 % de taux de protection après la première injection et jusqu'à 95 % après la seconde injection...) pour prévenir les formes légères à modérées avec symptômes de COVID-19* ».

On peut aussi caractériser une structure d'âge de l'immunité profonde :

- L'activité sociale des enfants, qui les expose quotidiennement aux virus aériens, crée l'immunité ; l'exposition des plus jeunes au Sars-CoV2 agit alors comme une « piqure de rappel » d'expositions préalable aux coronavirus, avec peu ou pas de symptômes
- la réactivité et la mémoire immunitaire diminuent avec l'âge et les facteurs d'immunodépression ; la diminution d'activité sociale contribue également à la perte d'immunité ; cette population est déjà fragilisée par les virus aériens endémiques, et majoritairement vaccinée ; à l'évidence, elle sera encore plus fragilisée par une exposition au Sars-CoV2 qu'elle ne l'est par les virus endémiques.

Le Sars-CoV2 est un nouveau virus de la famille des coronavirus, dont des cousins endémiques circulent très largement chez les jeunes enfants.

Les premières données ont très rapidement montré que :

- les moins de trente ans possédaient une immunité profonde (les formes rares sont exceptionnelles)
- les plus de soixante ans comme groupe ont les plus faibles défenses immunitaires
- la population des 30-59 est dans une situation intermédiaire du point de vue statistique (fragilité « modérée ») ; la logique immunitaire décrite dans le paragraphe précédent prédit que ce groupe pourra construire des défenses immunitaires par exposition.

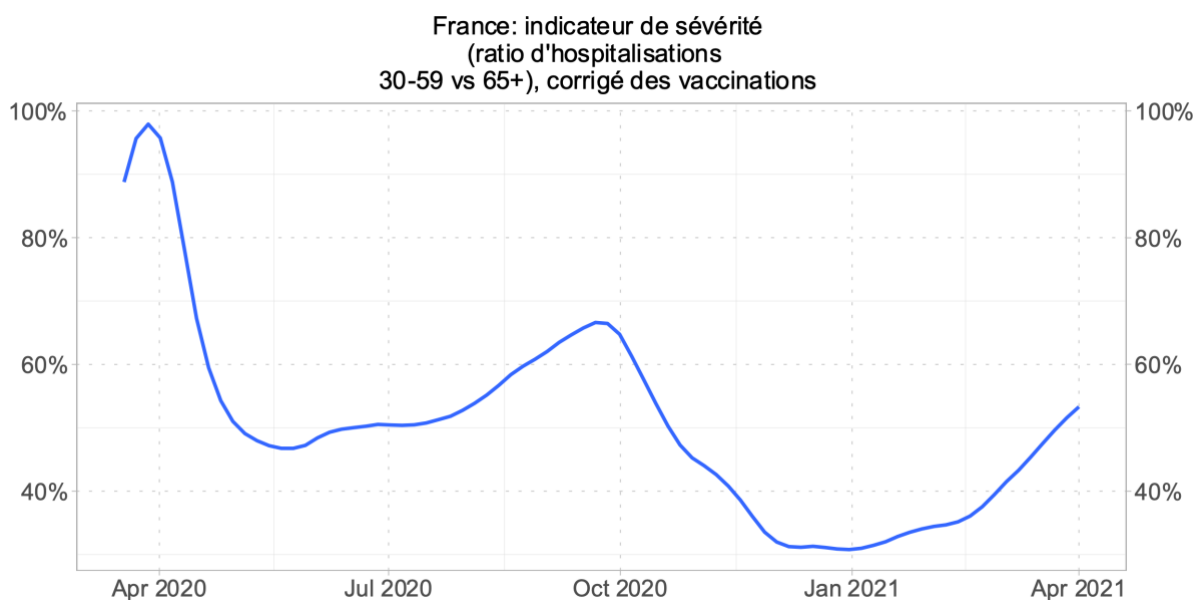
Estimation pour la France

Nous prenons comme groupe de référence les plus de 60 ans comme proxy de la population fragile, et les 30-59 ans comme population susceptible de construire des défenses immunitaires. Nous excluons les moins de trente ans déjà proches de l'immunité profonde (mais les prendre en compte aurait peu d'influence sur la mesure).

Notre mesure de la proportion de personnes immunisées, ou de l'évolution de la sévérité empirique du Sars-CoV2, est le simple ratio d'hospitalisation des 30-59 ans sur les hospitalisations des plus de 60 ans.¹⁶

Les personnes vaccinées sont moins sujettes aux formes graves (hospitalisations et réanimation), et la vaccination, concentrée d'abord sur les plus de 75 ans, déforme la structure des âges dans le sens inverse de l'immunité « naturelle » (la vaccination conduit à un rajeunissement des personnes hospitalisées).

Pour éviter cette déformation, nous prenons en compte dans chaque tranche d'âge, plutôt que le nombre d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisation rapporté à la population non vaccinée. Pfizer (2021) estime que la première injection assure 52% d'immunité contre les formes graves, et la deuxième 92%, et nous estimons la population non vaccinée au jour j comme $P_j^s = P - 0.92 \cdot V_{j-7}^2 - 0.52 \cdot (V_{j-7}^1 - V_{j-7}^2)$ où P est la population de la classe d'âge considérée, et V_{j-7}^1 (*resp.* V_{j-7}^2) le nombre cumulé de personnes ayant reçu une première (*resp.* deuxième) dose de vaccin au moins une semaine avant la date.



Source des données : Santé Publique France, via data.gouv.fr. Calculs des auteurs. Les graphiques sont mis à jour ici : <https://samjs.sjinyapps.io/CoViD>

Cohérence et biais de l'estimateur

Il convient d'analyser la robustesse de cet estimateur, comme nous l'avons fait pour les autres estimateurs utilisés par les organismes officiels.

Notre indicateur n'implique pas la résolution d'un problème « *mal posé* »; les biais et hypothèses implicites au « problème » qu'il résout en font une borne basse de l'estimation de la progression de l'immunité collective.

¹⁶ Les graphiques d'hospitalisation par page sont présentés en annexe. En France, lors de la deuxième vague, les hospitalisations des séniors étaient au même niveau qu'au pic de la première vague, alors qu'elles n'étaient que de moitié pour la population active.

D'une part, les données d'hospitalisations sont plus fiables que celles des PCR, et, contrairement à celles des tests sérologiques, mises à jour quotidiennement. Des problèmes de classification existent cependant, et la diminution de la sévérité devrait logiquement conduire à catégoriser comme patients CoViD une part toujours plus importante de patients admis en réalité pour d'autres pathologies chez les 30-59 ans qui ont construit des défenses immunitaires.

Par ailleurs, considérer que les seniors n'acquièrent pas de défenses immunitaires, et n'ont pas adopté un comportement plus précautionneux conduit à une sous-estimation de leur protection.¹⁷

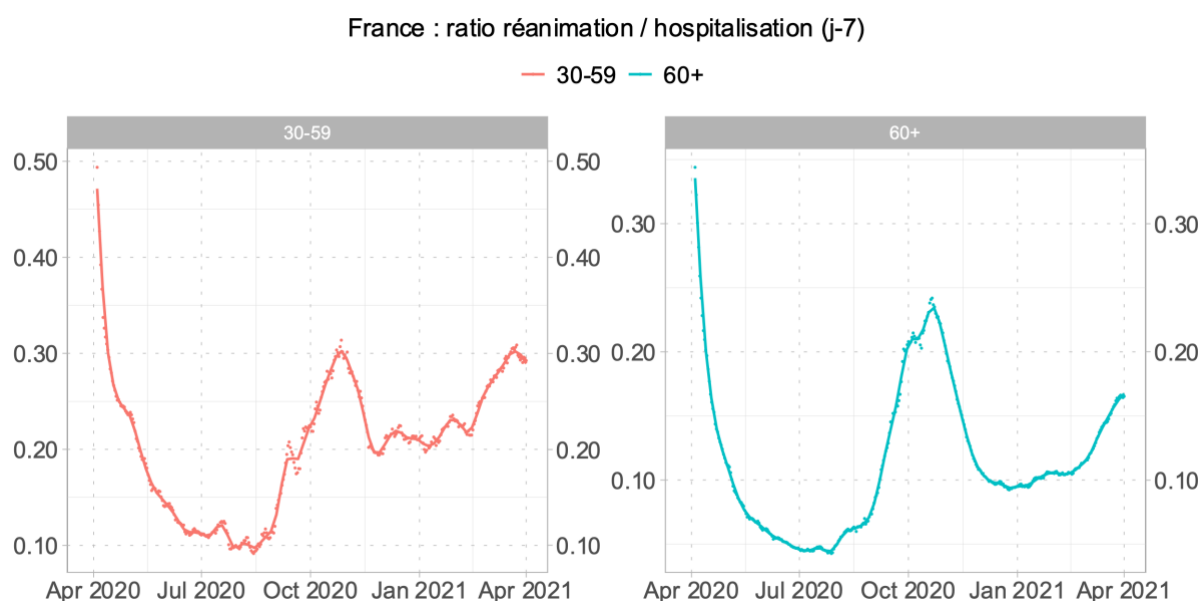
Ces deux facteurs conduisent à une sous-estimation de la progression de l'immunité collective dans la population adulte, et notre estimation des deux tiers est une borne basse.

Cette estimation peut être formalisée comme problème d'estimation, voir Appendice 1.

Robustesse

Prendre les 75+ comme catégorie fragile de référence conduit à une estimation de l'immunité collective plus forte, de manière significative aux US (moins en France)

La hausse de la sévérité est également visible lors de chaque vague par d'autres indicateurs, notamment par un rebond du ratio réanimation sur hospitalisation¹⁸ que l'on peut observer dans chaque tranche d'âges.



¹⁷ Les seniors se sont également mieux protégés par ailleurs après la deuxième vague. Les enquêtes CoViPreV en témoignent (gestes barrières tels que port du masque et distanciation sociale plus généralisée chez les seniors que dans le reste de la population). Ceci est également visible aux Etats-Unis sur les ratios d'hospitalisation par âge.

¹⁸ Les deux indicateurs sont corrélés sur le court-terme. Depuis la première vague, le ratio réanimation/hospitalisations a baissé en raison de l'amélioration des protocoles de soins et pas uniquement de l'immunisation de la population, il ne peut donc être pris comme mesure alternative de la progression de l'immunité.

IV) Interprétation et analyse

Cet indicateur de la pathogénicité du virus reflète à la fois la montée de l'immunité collective et l'ensemble des facteurs qui influencent la pathogénicité, tels que saisonnalité et mutations virales.

D'un point de vue épidémiologique, les variants doivent sur le long-terme muter vers des formes moins pathogènes compte-tenu de l'immunité profonde, et même si des aléas peuvent induire des rebonds épidémiques, ils ne peuvent être le principal facteur guidant l'évolution de la sévérité.

D'un point de vue statistique, les variations saisonnières s'estompent sur le long-terme ; sur une année d'observation, il convient de les prendre en compte dans l'analyse.

Si la circulation du virus induit logiquement la progression de l'immunité collective et donc la baisse de la sévérité empirique du virus, les phénomènes saisonniers marquent nécessairement le chemin vers l'immunité collective, tout comme ils marquent les cycles épidémiques des autres maladies respiratoires.

Saisonnalité des virus aériens et du Sars-CoV2

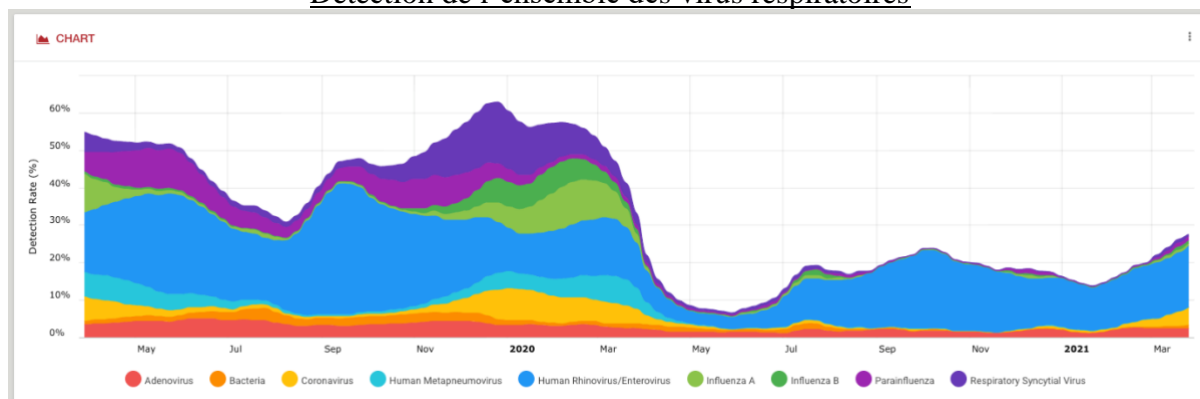
La saisonnalité est un phénomène connu de l'ensemble des virus respiratoires. Audi *et al.* (2020) montrent la saisonnalité des coronavirus endémiques, les conditions atmosphériques, notamment température, humidité et concentration en oxygène jouant tant sur la réplication virale que sur l'efficacité de la réponse immune (voir aussi DoPico *et al.*, 2005), avec notamment.

Les études préliminaires montrent l'influence possible de la saisonnalité, et les aspects saisonniers (semblables à la grippe) comme géographiques (moindre hospitalisation dans les régions océaniques que continentales) sont compatibles avec ce phénomène.

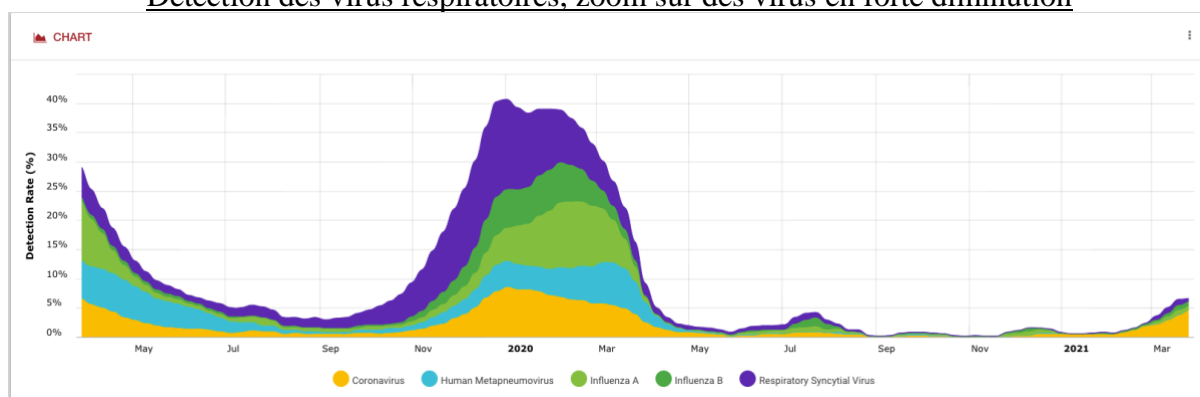
Dans la période récente, le cycle épidémique de la COVID correspond au cycle classique sous nos latitudes des virus typiques des syndromes grippaux. Les données de *syndromic trends* montrent ainsi une très forte diminution des détections de l'ensemble des virus associés aux syndromes grippaux, à l'exception notable des rhinovirus.

Une analyse poussée de ces graphiques dépasse le cadre de notre étude. Ils permettent d'illustrer que les poussées de circulation du Sars-CoV2 correspondent au cycle saisonnier classique de circulation grippale, de la mi-octobre à la mi-avril.

Détection de l'ensemble des virus respiratoires



Détection des virus respiratoires, zoom sur des virus en forte diminution



Taux de détection des pathogènes, moyenne centrée sur 3 semaines, Etats-Unis.

Source : Syndromic trends. <https://syndromictrends.com> Méthodologie : voir Meyers et al. (2018)

Prise en compte de la saisonnalité dans l'estimation de l'exposition

Comparer l'indice de sévérité d'aujourd'hui à celui de l'année dernière permet d'éliminer toute tendance cyclique régulière annuelle par simple différence (avant même d'avoir assez de données pour l'estimer). Depuis un an (une comparaison presque limitée à un point), la sévérité empirique a baissé de 50 %, ce qui constitue un minimum conservateur de la progression de l'immunité profonde, elle-même un minimum conservateur de l'exposition globale.

Si l'on ne retient pas l'hypothèse de variations saisonnières de la sévérité, mais d'échappement partiel des variants, alors la chute de près de 75% de la sévérité, en janvier 2021, depuis les plus hauts du printemps 2020 janvier suggère qu'au moins les trois quarts des 30-60 ans ont été exposés au virus.¹⁹

Endémie et retour vers la moyenne. Une comparaison historique

La situation d'endémie se caractérise d'abord par une exposition de la majorité de la population au virus, ensuite par la construction effective d'une immunité profonde qui permet à la population des moins de 60 ans d'éviter progressivement les formes les plus graves.

¹⁹ L'immunité acquise serait dans ce cas partielle ou encore fragile pour une partie de la population, avec des variants qui échappent partiellement aux défenses immunitaires.

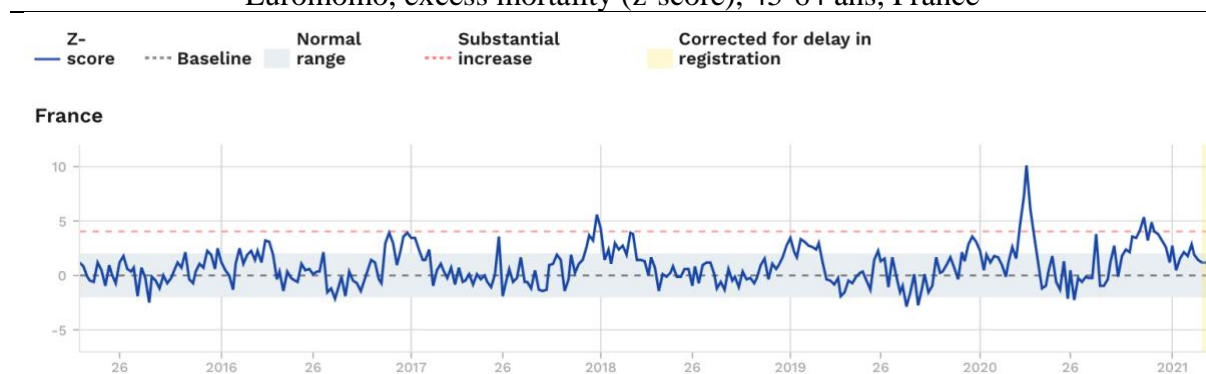
Au stade endémique, le virus tend à circuler principalement chez les plus jeunes, et à avoir les effets les plus marqués chez les plus âgés.

Nous avons montré que la majorité de la population a vraisemblablement été exposée au Sars-CoV2. Pour caractériser l'endémie, il faut se référer à des statistiques longues, et seule la mortalité est disponible (les statistiques d'hospitalisation et de réanimation pour toutes causes par tranche d'âge ne sont globalement pas disponibles sur les années récentes ni sur longue période en Europe).

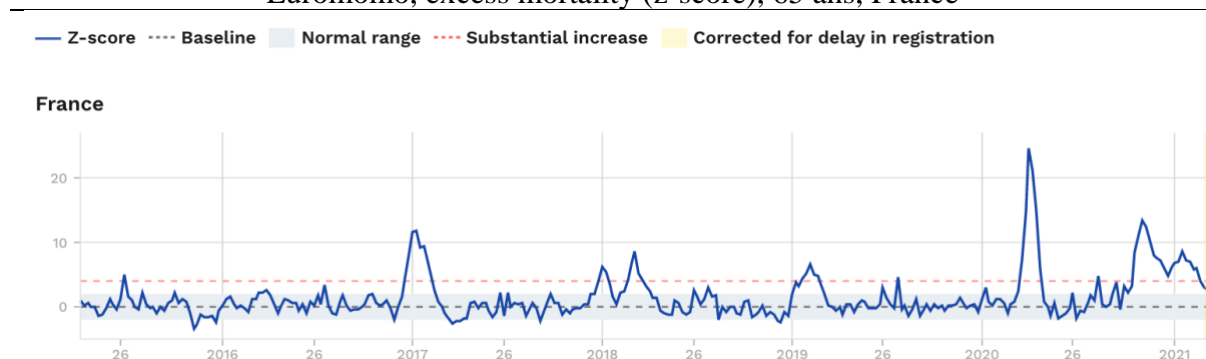
Du point de vue de la mortalité, malgré la vague hivernale de contagion, nous sommes déjà revenus dans une situation normale :

- l'Insee montre que la mortalité globale depuis le premier janvier est inférieure de près de 10% à celle de la même période en 2019 pour toutes les catégories d'âge jusqu'à 65 ans.
- les z-scores calculés sur période plus longue par euromomo.eu montrent également que la mortalité est aujourd'hui sur ou sous la tendance historique pour les moins de 65 ans depuis le début de l'année, et pour les plus de 65 ans depuis la mi-mars et l'implémentation significative de la vaccination.

Euromomo, excess mortality (z-score), 45-64 ans, France



Euromomo, excess mortality (z-score), 65 ans, France



Les années 2017, 2018 et 2019 ont été marquées par une surmortalité hivernale ; pour les 45-64 ans, la surmortalité hivernale est moins importante début 2021 qu'en 2017-2019 ; pour les 65 ans et plus, le pic de janvier 2021 est similaire à celui des années 2017-2019.

Source Euromomo : <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps#z-scores-by-country>

Méthodologie : <https://www.euromomo.eu/how-it-works/reports-and-publications>

Conclusion

Cette étude présente un nouvel indicateur de progression de l'immunité collective dans la population adulte, qui peut être calculé en temps réel dans la majorité des pays.

L'estimation d'une diminution de 50% à 75% de la *sévérité empirique* selon la période considérée suggère une progression effective de *l'immunité profonde* des 30-60 ans du même ordre de grandeur, et, compte-tenu d'échappement partiel, d'une exposition supérieure au Sars-Cov2.

L'estimation de l'exposition des moins de trente ans comme des seniors a moins d'importance pratique, puisque les moins de trente ans étaient en pratique immunisés avant la première vague, et que les seniors restent les plus fragiles et sont appelés à être immunisés par vaccination.

Par construction, il n'est pas possible de donner un intervalle de confiance stable pour l'exposition des moins de trente ans et il convient de souligner que les estimations de l'Institut Pasteur n'ont pas la fiabilité annoncée (impossibilité théorique de définir un intervalle de confiance). L'absence de prise en compte de la progression de l'immunité collective peut expliquer la prévision systématique par l'Institut Pasteur d'une progression exponentielle de la mortalité CoViD, qui selon eux aurait dû atteindre trois cent mille morts (implicitement annuels) et pourrait encore les atteindre cette année.

Compte-tenu de l'affaiblissement de la mortalité du Sars-CoV2 vers les niveaux habituels de la mortalité saisonnière, il n'y a aucune raison de penser à des mutations virales systématiques vers des formes plus sévères ;²⁰ la hausse de la sévérité pourrait n'être qu'un phénomène saisonnier, d'importance aléatoire compte-tenu des mutations virales pour les virus respiratoires.

Si l'endémie ne pourra éventuellement être caractérisée que dans plusieurs années, le retour à la moyenne historique des taux de mortalité dans tous les groupes d'âge (après vaccination d'une partie des seniors contre le Sars-CoV 2 comme cela est fait chaque année pour la grippe) témoigne aussi que la plus grosse partie de chemin vers l'endémie a probablement été faite.

²⁰ Plusieurs phénomènes peuvent cependant contribuer à des poussées épidémiques : des phénomènes de diffusion statistiques/épidémiologiques (*p.ex.* propagation non-linéaire vers les plus fragiles), des phénomènes immunologiques (*p.ex.* anticorps facilitants), et évidemment l'aléa de la sévérité intrinsèque et de la capacité d'échappement des variants (les syndromes grippaux sont plus sévères certaines années). Des observations plus fines sur les caractéristiques des populations hospitalisées et en soin intensifs seraient nécessaires pour quantifier ces phénomènes.

Appendices

A.1) Étude du problème d'estimation de la sévérité et de sa solution

Tout estimateur doit en principe être formalisé comme *problème*. On peut tout d'abord décrire les conditions dans lesquels l'estimateur *converge*, puis examiner les biais que les conditions réelles sont susceptibles de générer.

1) quelles sont les conditions optimales, autrement dit, sous quelles hypothèses l'estimateur est-il sans biais ?

Supposons que l'on arrive à :

- identifier une population (que l'on nommera R) sans (construction de) défenses immunitaires d'une part
- une population qui peut en construire de l'autre (que l'on nommera A)
- que ces populations sont identiquement exposées au virus (hypothèse H)

Dans ce cas, la diminution relative des hospitalisations de A par rapport à R est une mesure de l'exposition E sous l'hypothèse H.

en pratique, si l'on prend pour R les retraités, pour A les actifs, on aboutit à une réduction des 2/3 de la sévérité et donc une exposition des 2/3 de la population.

Il conviendrait de dire qu'il s'agit de l'exposition des 30-59 ans, et que celle des moins de trente ans ne peut être estimée de manière robuste en continue vu le faible nombre d'hospitalisation à certaines périodes.

2) Une estimation conservatrice de la *sévérité empirique*

Notre estimation de la diminution de 50% à 66% de la *sévérité empirique* est donc conservatrice compte-tenu de l'approximations faite en (H) : en considérant que les seniors ne sont pas mieux protégés depuis la première vague, on sous-estime leur meilleure protection

3) *sévérité empirique et immunisation*

La sévérité empirique a un lien direct avec l'immunité : sauf à penser que la *sévérité intrinsèque* des variants diminue systématiquement, la sévérité empirique est aussi un proxy de la progression de l'*immunité profonde* contre les formes graves (mesurées par les hospitalisations).

Notre estimation de la progression de l'immunité est également conservatrice : en considérant en (R) que la progression de l'immunité de la population fragile est nulle, on sous-estime l'immunité des 30-60 ans.

4) *immunisation et exposition*

L'exposition ne conduit pas de manière systématique à une immunité : des déficiences immunitaires, ainsi que l'échappement partiel des variants, peuvent conduire à des hospitalisations lors d'une réinfection ; si les réinfections contribuent à l'immunité profonde, la progression de l'immunité est donc inférieure à la progression de l'exposition au virus.

Réciproquement, la diminution des deux tiers de la sévérité empirique sous-estime l'exposition de la population active au virus.

5) robustesse et saisonnalité

Les variations saisonnières de la sévérité impliquent des comparaisons au même point des cycles. Une saisonnalité annuelle se traite ainsi par comparaison annuelle.

Les données relatives au sars-cov2 ne permettent qu'un point de comparaison annuel, et les données hospitalières montrent une diminution de 50% de la sévérité empirique du Sars-Cov2;

Pour une évaluation plus globale sur le plus long terme, faute de données hospitalières qui permettraient de construire un indicateur de risque sanitaire de long-terme, il faut recourir aux statistiques de mortalité toutes causes confondues. Les données d'Euromomo et de l'Insee montrent un retour de la mortalité vers les tendances saisonnières de long-terme en France.

A.2) La mesure d'incidence par les tests PCR (statistiques SI-DEP des laboratoires)

Les laboratoires de ville effectuent depuis le 12 mai 2020 des tests dits PCR, et Santé Publique France²¹ publie chaque jour le nombre de nouveaux²² tests positifs.

Depuis la première vague, environ 5.5% de la population française a été testée positive en laboratoire, chiffre à corriger des biais de participation (volontaires chez les symptomatiques, involontaires chez de nombreux asymptomatiques, et contre la volonté de la population quand les tests n'étaient pas disponibles).

Il est aisé de rectifier du *biais de participation*²³ des asymptomatiques : ils représentent environ 40% des personnes reconnues/testées positives dans les laboratoires SI-DEP, quand Petersen and Phillips (2020) indiquent que ce pourcentage est d'environ 85% dans la population. Ce qui conduit à multiplier le décompte officiel des cas d'incidences par quatre.

Il est difficile de rectifier totalement les biais de participation volontaire faute de données sociologiques sur la population testée. Il est également difficile de corriger le manque de capacité de tests jusqu'à l'automne. La correction est essentiellement qualitative, et dépend donc des *a priori* (« priors ») de chacun.

A titre d'illustration, un coefficient multiplicateur des PCR de 2 (resp. 3) aboutit à une contamination de 22% (resp. 33%) de la population depuis mai, auquel il faut ajouter les résultats de la première vague.

Multiplier les résultats PCR par 2 (resp. 3) et les résultats sérologiques par 4 (resp. 6) donne une fourchette qualitative basse de 40% de la population exposée (resp. 60%), avec une réduction très substantielle de l'impact de la circulation du virus sur les hospitalisations de la population active.

Certaines estimations récentes, donnent des fourchettes de 30 à 50% de la population contaminée (*p.ex.* Swartzberg, 2020) qualitativement compatible avec l'ordre de grandeur proposé ici.

Références :

Audi *et al.*, 2020. Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit? *Public Health*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.567184/full>

Une saisonnalité début hiver-printemps des coronavirus endémiques. Revue de littérature intéressante, voir par exemple Chen et al. Pour l'étude des températures, et de l'humidité, et Dopico et al. (2020) pour l'expression saisonnière des gènes.

²¹ Base « SI-DEP », *càd*, système d'information de dépistage.

²² Personnes qui n'ont pas déjà été déclarées positives au cours de la semaine précédentes.

²³ On parle de biais *de participation*, pour désigner le biais d'estimation dû à la non-participation, sans doute involontaire, des asymptomatiques. Il s'agit ici du biais de participation involontaire, le biais de participation volontaire étant faut d'enquête difficile à *redresser*.

The daily Californian, Feb 22, 2021. Rising COVID-19 infections may lead to herd immunity, UC Berkeley professor says. <https://www.dailycal.org/2021/02/23/rising-covid-19-infections-may-lead-to-herd-immunity-uc-berkeley-professor-says>

Une estimation (qualitative ?) dans une fourchette très large de 30%-50% par John Swartzberg, professeur émérite de l'Université de Berkley.

Carrat *et al.* 2020. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: a multicohort study. *MedRxiv* (01). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.20195693v1>

Détaille les résultats de l'enquête sérologique SAPRIS, avec notamment les différences entre anticorps contre la protéine S, ceux contre la nucléocapside (NP), et les anticorps neutralisants (SN).

Dopico *et al.*, 2015. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature* (6). <https://www.nature.com/articles/ncomms8000>

Une comparaison de l'évolution de l'expression saisonnière des gènes. On note l'inversion des cycles entre hémisphères nord et sud.

Dress, octobre 2020. Premiers résultats de l'enquête nationale EpiCov. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20132449v1.full.pdf>

L'enquête EPICOV a été réalisée sur des personnes de plus de 15 ans. La séropositivité est 90% supérieure chez les 30-49 ans par rapport aux 15-20 ans, ce qui pourrait être entièrement dû au biais de mesure chez les asymptomatiques (et les plus jeunes).

Driscoll *et al.*, Nov. 2020. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV2. *Nature* (590). <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2918-0>

Une revue des données IFR se basant sur des données sérologiques; observe l'hétérogénéité mais ne la corrige pas (p.ex. des facteurs de risques qui existent aussi entre pays), et de l'explique pas entièrement (pas mention de l'hétérogénéité temporelle des mesures); surtout, aucune mention des problèmes de mesure des infection, des morts, de l'évolution de l'IFR dans le temps, et des problèmes de robustesse inhérents à ces méthodologies.

Dufour, J.M., 1997. Some impossibility theorems in econometrics with applications to structural and dynamic models. *Econometrica* (65)

Dufour, J.M., 2001. Logique et tests d'hypothèses : réflexions sur les problèmes mal posés en économétrie. *Université de Montréal, cahier de recherche* (15)

Extrait : Nous montrons ensuite que certaines des méthodes statistiques et économétriques les plus utilisées sont fondamentalement inappropriées pour les problèmes et modèles considérés, tandis que de nombreuses hypothèses, pour lesquelles des procédures de test sont communément proposées, ne sont en fait pas du tout testables.

Gaydha *et al.*, Nov. 2020. Estimation of global case fatality rate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using meta-analyses. *Int J. Infectious diseases* (100) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462556/>

Se base en partie sur données PCR, très biaisées

Ioannidis J, 2020. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *WHO Bulletin* (sept 2020). <https://www.who.int/bulletin/volumes/99/1/20-265892/en/>

On voit bien la variété méthodologique de la collecte d'information, et le manque de données de contrôle

Kahn, E., 2020. Sérologie, anticorps et réponse cellulaire. *Mondialisation.ca*. <https://www.mondialisation.ca/chez-des-personnes-peu-ou-non-symptomatiques-on-ne-retrouve-pas-danticorps-mais-une-forte-reponse-cellulaire-attestant-du-contact-avec-le-virus/5647693>

Chez les asymptomatiques (ou faiblement symptomatiques), le virus est éliminé par réponse cellulaire sans production d'anticorps. Les tests sérologiques échouent naturellement à la détection d'anticorps spécifiques.

Institut Pasteur, communiqué de presse du 24 février 2021. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/modelisations-epidemie-sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur-met-ligne-nouvel-espace-dedie-pasteurfr>

Selon les organismes officiels, 10% de la population aurait été infectée ; ces estimations sont constamment revues en hausse, avec dans cette publication du 24 février une estimation de 10% pour les plus de 50 ans, et de 20% pour les moins de 50 ans. Leurs intervalles de confiance de l'ordre de 5% pourraient refléter des a-priori « forts » (une distribution des possibles réduite) des modélisateurs.

Institut Pasteur, 8 mars 2021. Proportion de la population ayant été infectée par Sars-CoV2. <https://modelisation-covid19.pasteur.fr/realtime-analysis/infected-population/>

Une étude qui se base sur les résultats d'une enquête épidémiologique réalisée sur le navire de croisière Diamond Princess, mais ne prend pas la peine de s'interroger sur d'éventuels biais de mesure de l'exposition... dont on sait pourtant qu'elle a été quasi-totale.

Meyers *et al.*, 2018. Automated Real-Time Collection of Pathogen-Specific Diagnostic Data: Syndromic Infectious Disease Epidemiology. *JMIR Journal of Public Health and Surveillance* (4-3). <https://publichealth.jmir.org/2018/3/e59/>

Décrit la méthodologie de tests de BioFire Syndromic Trends, l'agrégation, la saisonnalité des détections virales et leur forte corrélation avec (la saisonnalité des) les déclarations hospitalières aux Etats-Unis (systèmes dits CDC et NIS).

Petersen I., Phillips E., Sept. 2020. Three Quarters of People with Sars-CoV-2 Infection are Asymptomatic: Analysis of English Household Survey Data. *Clinical Epidemiology* (12).

<https://www.dovepress.com/three-quarters-of-people-with-sars-cov-2-infection-are-asymptomatic-an-peer-reviewed-article-CLEP>

Les données sont celles de juin, soit à peu près la première vague indiquent un taux d'asymptomatiques de 75% à 85%. Le pourcentage d'asymptomatique a dû progresser depuis — si la part de symptomatiques a été réduite de moitié, il y a au minimum 85% d'asymptomatiques.

Pfizer, 2020. Documentation. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/comirnaty-100658.html>

Extrait : « les études ont montré l'efficacité de ce vaccin (52 % de taux de protection après la première injection et jusqu'à 95 % après la seconde injection...) pour prévenir les formes légères à modérées avec symptômes de COVID-19. »

A date de cette étude, nous retenons 52% et 92% d'efficacité pour corriger les hospitalisations de la vaccination.

Compte-tenu d'une probable prudence post-vaccination, nous retenons l'hypothèse d'une diminution des cas graves en j-7. Compte-tenu de possibles complications, nous retenons à titre préliminaire 92% d'efficacité plutôt que 95%.

Segondy, M., 2020. Les Coronavirus humains. *Rev Francoph Lab.* (526). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604068/>

Extrait : « Les HCoV sont responsables d'infections respiratoires le plus souvent bénignes. On les retrouve dans environ 10 % des prélèvements d'infection respiratoire. Ils représentent la deuxième cause de rhumes après les rhinovirus mais ils sont également responsables d'infections basses avec parfois une pneumopathie pouvant présenter un caractère de gravité chez les nourrissons, les sujets âgés ou immunodéprimés. HCoV-NL63 est plus spécifiquement responsable de laryngites obstructives »

Sender, S., 2021. Données de crise ou crise des données ? *Linkedin.* <https://www.linkedin.com/pulse/from-fast-food-data-how-artificial-intelligence-needs-sender-phd-/>

Revue des problèmes méthodologique de collecte des données et construction d'indicateurs.

Sonigo, P. 2020. Éléments d'immunologie, *Linkedin:* <https://www.linkedin.com/pulse/comprendre-1%C3%A9volution-de-sars-cov2-et-lorigine-des-mutants-sonigo/>

Une série de posts. Extrait : « En ce qui concerne l'échappement à la réponse immune, la solution sélectionnée chez les virus respiratoires connus est de favoriser leur tropisme pour les muqueuses des voies aériennes supérieures. C'est pour les virus un "sanctuaire" pour s'abriter : l'immunité muqueuse est faible, transitoire, voire absente. C'est aussi pour cela que les réinfections multiples, limitées aux muqueuses aériennes supérieures sont banales et normales »