



HAL
open science

Épidémiologie et évolution du SARS-CoV-2

Samuel Alizon, Mircea T Sofonea

► **To cite this version:**

Samuel Alizon, Mircea T Sofonea. Épidémiologie et évolution du SARS-CoV-2. Les années COVID : comment y survivre, , pp.65-74, 2023, 978-2-493270-69-6. hal-04184205

HAL Id: hal-04184205

<https://hal.science/hal-04184205>

Submitted on 21 Aug 2023

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.

Épidémiologie et évolution du SARS-CoV-2

Samuel Alizon (directeur de recherche au CNRS à Paris) et Mircea T. Sofonea (maître de conférences à l'Université de Montpellier)

1) Quelle est l'origine du SARS-CoV-2 ?

L'apparition en Asie d'un nouveau virus respiratoire n'intéressait pas grand-monde en Europe début janvier 2020. Trois ans après, les origines du SARS-CoV-2 représentent un sujet de recherche brûlant, catalysé par les immenses enjeux sanitaires et politico-économiques.

Sans surprise, les théories complotistes ou pseudoscientifiques ont prospéré. Un des meilleurs moyens de les démontrer est déjà de reconnaître qu'en ce moment des coronavirus très similaires circulent dans la nature, notamment en Asie. Ainsi, le virus le plus proche du SARS-CoV-2 connu est nommé BANAL-20-52 et a été détecté dans une chauve-souris au Laos. On sait aussi que les habitants de zones reculées d'Asie du Sud-Est sont exposés à des coronavirus différents de ceux, bien familiers, causant des rhumes hivernaux. Toutefois, aucun échantillon naturel connu ne partage une des caractéristiques majeures du SARS-CoV-2 : une particularité génétique dans la protéine virale S2, appelée site de clivage polybasique, qui semble faciliter la fusion du virus et des cellules humaines. Si ce type de mutation a surtout été décrit suite à des expériences en laboratoire sur d'autres virus, il ne faut pas confondre cause et conséquence : il est attendu de ne pas trouver ce site de clivage dans des population naturelles car ces virus, par définition, ne sont pas devenus pandémiques.

Grâce à un travail de terrain minutieux, les connaissances actuelles pointent vers le marché de la ville de Wuhan comme point de départ. En analysant jusqu'aux facturettes du marché, une équipe internationale a pu identifier que tous les premiers cas avaient un lien avec cet endroit et qu'au sein du marché, la zone vraisemblablement touchée en première hébergeait des animaux vivants. Ceci est cohérent avec les informations génétiques, qui suggèrent qu'il y a eu deux passages depuis un réservoir animal vers la population humaine, *a priori* dans ce marché.

2) De l'inconnu à l'anticipation

Les premiers mois, les informations étaient limitées. Ceci explique des réponses irrationnelles, dont certaines perdurent aujourd'hui (par exemple le lavage de mains pour empêcher la transmission d'un virus aéroporté). Toutefois, on constatait déjà une différence radicale entre le continent asiatique et le reste du monde. Habitué aux épidémies d'infections respiratoires et marqué par celle du SRAS en 2003, Chine, Vietnam, ou encore Corée du Sud ont de suite pris des mesures très fortes pour limiter la propagation de l'épidémie. On qualifiera par la suite ces politiques de "zéro COVID". À

l'inverse, les pays européens riaient ouvertement du port des masques chirurgicaux dans les transports en commun. Les conséquences en termes de mortalité parlent d'elles-mêmes.

Rapidement, les connaissances se sont accumulées. Dès le mois de mars on savait qu'une grande partie des transmissions avaient lieu avant l'apparition des symptômes, compliquant évidemment le contrôle de l'épidémie. On savait aussi qu'il s'écoulait environ trois semaines entre infection et décès et qu'environ une personne sur 100 décédait (pour une pyramide des âges comparable à celle de la Chine). Enfin, on voyait facilement grâce aux dépistages ou aux admissions à l'hôpital que l'épidémie doublait en taille tous les 3 jours environ. Ces données étaient suffisantes pour réaliser les premières modélisations. Ainsi, le 3 mars 2020, on avait 1 décès par jour en France suite au COVID. Avec un temps de doublement de 3 jours, cela signifiait que 3 semaines plus tard, il y aurait environ $2^7=128$ décès. De fait, le 24 mars on sera à environ 136. De plus, si une personne infectée sur 100 décède, cela signifie que le 3 mars il y avait de l'ordre de 12.800 nouvelles infections. La Figure 1 montre ainsi pour six pays d'Europe de l'Ouest (dont la Belgique) que la mortalité quotidienne dû au COVID-19 présentait bien initialement une dynamique quasi-exponentielle et donc anticipable à court terme.

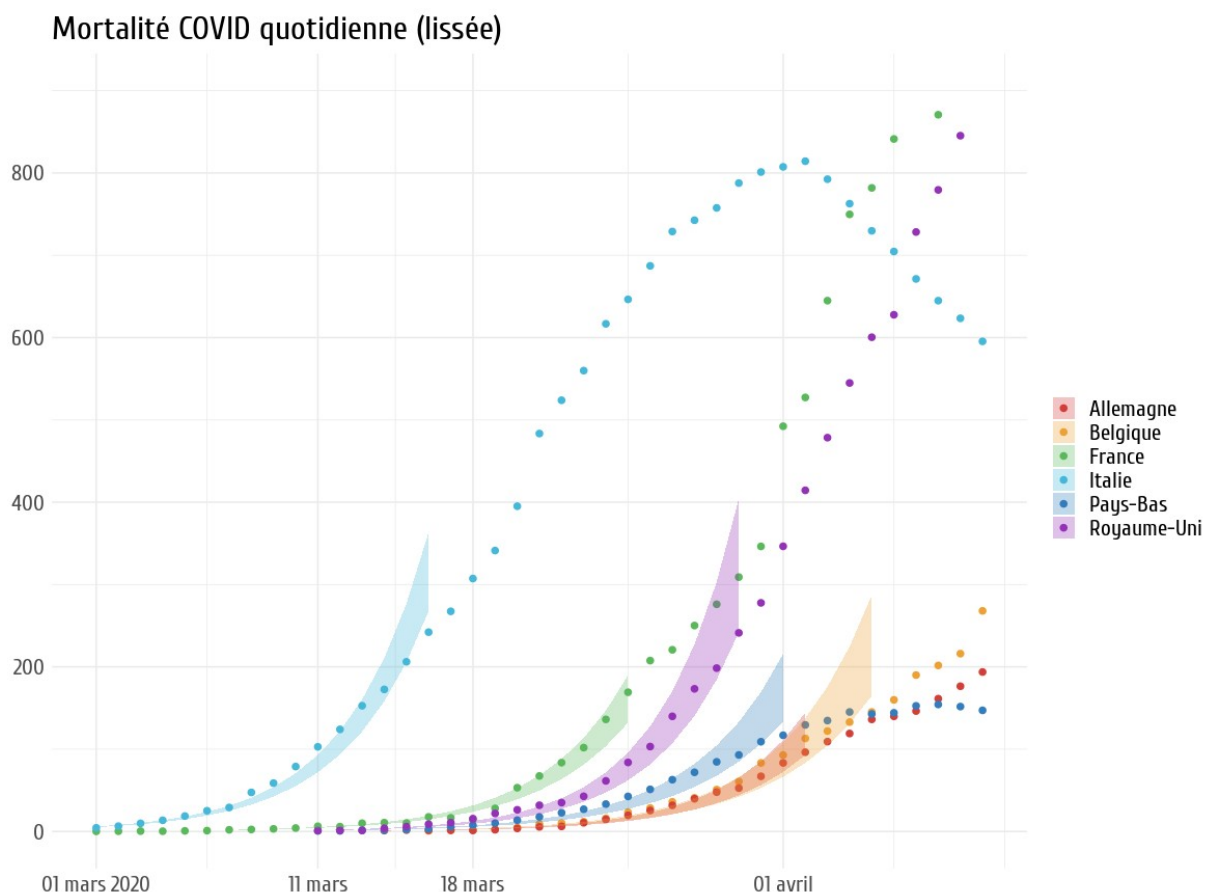


Figure 1. Mortalité quotidienne du COVID-19 (lissée par moyenne glissante sur 7 jours) dans six pays d'Europe de l'Ouest (points) et ajustement exponentiel correspondant (rubans). L'ajustement correspond à une régression linéaire réalisée en échelle logarithmique sur 20 jours à compter du premier jour où la mortalité quotidienne lissée dépasse l'unité. En début d'épidémie, le modèle

exponentiel est très prédictif mais il s'avère ensuite trop simple. Données : John Hopkins University.

Ces résultats ont motivé l'équipe de Neil Ferguson de l'*Imperial College* de Londres à rédiger leur 'Report #9' publié le 16 mars 2020 et alertant sur le côté critique de la situation. Certains avaient déjà tenté de le faire avec des raisonnements simples mais corrects, comme ceux du paragraphe précédent. La force des collègues britanniques a été d'ajouter des simulations individuelles centrées qui, si elles n'apportaient rien au niveau scientifique, facilitaient grandement la compréhension par les autorités. Ce rapport scientifique sera l'un des plus influents de l'histoire puisqu'il servira de justification au confinement de la plupart des pays européens.

En France, grâce aux données hospitalières sur la durée des temps de séjours, notre équipe, comme d'autres à l'Inserm ou à l'Institut Pasteur, a pu affiner ses modèles et anticiper l'occupation des services de soins intensifs à court terme. Une analyse rétrospective de nos modélisations a ainsi montré que nos projections fournissaient une anticipation de l'ordre de 5 semaines sur les besoins nationaux en soins critiques.

Peu d'écrits sont revenus sur l'année 2020 où les modélisateurs recevaient moins d'attention que des experts auto-proclamés prédisant l'avenir à coup d'arguments d'autorité. Ainsi, pour les modélisateurs, le risque d'une deuxième vague était évident (il y en avait même sept dans le *Report #9*). En France, le Conseil Scientifique, communiquait dès juillet 2020 sur le démarrage de cette vague. Pourtant, jusqu'à ce que la situation hospitalière ne devienne intenable, ces alertes seront ignorées.

La bonne surprise de taille viendra de la découverte de vaccins ARN sûrs et efficaces ! Non seulement l'analyse statistique des données des études cliniques montrait une protection quasi-parfaite contre les formes sévères, mais en plus les études de terrain détectaient une protection contre l'infection elle-même. Une modélisation de notre équipe, qui estimait que plus de 36.000 décès ont été évités au cours des 9 premiers mois de la vaccination rapide en France, montrait aussi que la majeure partie de ce succès provenait de la capacité des vaccins à empêcher, transitoirement, l'infection et à diminuer la contagiosité en cas d'infection. Au passage, ceci illustre l'intérêt des modèles, seul moyen de quantifier l'impact d'une politique sanitaire.

3) Les variants rebattent les cartes

Comme tous les virus, le SARS-CoV-2 évolue depuis le début lors de chaque nouvelle infection. C'est grâce à ces mutations fixées par hasard dans son génome, d'une infection à l'autre, que l'on a pu dater l'émergence de l'épidémie à Wuhan ou que notre équipe a pu retracer, dès avril 2020, la propagation de l'épidémie en France. Toutefois, cette évolution a longtemps été considérée comme uniquement neutre, c'est-à-dire sans impact épidémiologique ou clinique.

Une première alerte avait été donnée à l'été 2020 avec la détection d'une mutation en position 614 de la protéine de spicule (la D614G), apparue indépendamment à différents endroits du monde. Mais c'est surtout fin 2020 que les scientifiques britanniques font une découverte inquiétante. Attirés par des tests RT-PCR au résultat inhabituel, ils analysent les génomes des virus en question et constatent que les personnes ont été infectées par une nouvelle lignée de SARS-CoV-2, dont le nom est B.1.1.7, portant un nombre anormalement élevé de mutations. Comme si l'évolution virale

avait subi un coup d'accélérateur. Les travaux d'épidémiologie mathématique montreront rapidement que cette lignée est plus contagieuse et elle sera rebaptisée variant préoccupant Alpha. La définition de ces variants est débattue mais, en pratique, ils ont en commun d'avoir un nombre de mutations élevé par rapport aux lignées connues, de modifier les caractéristiques (le terme technique est "phénotype") de l'infection et d'avoir un effet sur la croissance de l'épidémie.

Dans l'histoire récente, c'est une des premières fois que l'évolution virale conduira à des confinements nationaux.

Les variants illustrent à quel point les modélisations mathématiques anticipaient bien la croissance de l'épidémie. L'émergence d'un variant est un phénomène aléatoire, dont la réalisation est impossible à prévoir. On sait qu'elle risque de se produire, mais on ne sait pas quand. Cependant, une fois les caractéristiques du variant Alpha connues, la mise à jour des modèles s'est avérée juste. En France, dès début janvier 2021, le Conseil Scientifique annonce que les mesures en place ne suffiront plus à contenir l'épidémie. En réponse, le gouvernement décide d'instaurer d'un couvre-feu à 18h. Impossible d'anticiper son effet. Malheureusement, fin janvier, les modélisations concluent qu'il ne sera pas suffisant au vu de l'avantage de croissance du variant Alpha et le Conseil Scientifique exhorte le gouvernement à réagir faute de quoi les services hospitaliers risquent l'explosion début avril. La réponse officielle consistera à moquer les scientifiques et de louer un courage présidentiel visionnaire. Fin mars, comme prévu, la situation devient intenable et le 5 avril commence le 3e confinement. Les analyses rétrospectives montrent qu'un confinement de même durée mis en place en février aurait permis d'empêcher plus d'une dizaine de milliers de décès.

Toujours fin 2020, d'autres variants sont signalés : Bêta en Afrique du Sud et Gamma au Brésil. Dans les deux cas, ils sont repérés car l'épidémie circule dans des régions déjà très touchées par la première vague. Par exemple, à Manaus au Brésil, les autorités n'ont rien fait en 2020 conduisant à un effondrement du système de soins et à des morgues saturées, fournissant d'ailleurs une macabre illustration de ce qu'aurait signifié une absence de réaction en Europe. Alors que les habitants auraient dû bénéficier d'une immunité de groupe chèrement acquise, le virus réapparaît fin 2020. Comme pour le variant Alpha, il s'agit d'une nouvelle lignée virale plus contagieuse et qui en plus paraît échapper à l'immunité.

Mais, en Europe, c'est le variant Delta qui balayera tous les autres à la mi-2021. Ayant vraisemblablement émergé en Inde, il se caractérise par une contagiosité encore plus élevée : près du double des lignées ancestrales. De plus, les infections qu'il cause semblent encore plus virulentes que celles causées par le variant Alpha, lui-même environ 50 % plus virulent que la souche ancestrale. Un tel lien entre la contagiosité d'un variant et sa virulence n'est pas une surprise et est déjà très documenté dans le cas du virus de l'immunodéficience humaine.

4) Le tournant Omicron

Beaucoup de théories farfelues ont circulé en 2020 pour expliquer l'apparente protection de beaucoup de pays africains face à l'épidémie. Notre réponse a toujours tenu en quelques mots : pyramide des âges ! La virulence du SARS-CoV-2 augmentant quasi-exponentiellement avec l'âge, il était attendu que des pays jeunes aient semblé moins affectés. Par exemple, en Côte-d'Ivoire où la moyenne d'âge de la population est de 20 ans, le risque moyen de décéder de l'infection est de

l'ordre de 0,1% alors qu'en France, où cet âge dépasse les 40 ans, le risque est de 0,8 %. Ainsi, dans beaucoup de pays d'Afrique, les décès causés par le SARS-CoV-2 ont pu passer inaperçu, surtout étant donné le nombre de décès causés par le paludisme, le VIH et la tuberculose.

Le virus n'en n'a pas moins circulé sur le continent africain, avec pour résultat le variant Omicron. Comme pour le variant Bêta, c'est l'excellent système de surveillance sud-africain qui donne l'alerte fin novembre 2021. Les premières estimations d'avantage de croissance sont presque irréelles : comme le confirmera notre équipe, Omicron se propage deux fois plus vite que Delta. Rapidement, cette nouvelle lignée devient hégémonique. Vu la contagiosité du virus, les derniers pays qui maintenaient une politique zéro COVID, devront abandonner. Sans vaccination et sans politique d'amélioration de la qualité de l'air en intérieur, impossible désormais de contenir l'épidémie.

Vue son intense circulation, la première lignée Omicron, appelée BA.1, se diversifie rapidement. De plus, des niveaux d'échappement immunitaires inédits sont atteints. Jusque là, après une infection une personne était protégée pendant environ 6 mois contre l'infection. Idem suite aux vaccinations. Avec Omicron, les réinfections s'enchaînent. Au niveau populationnel, cela se traduit par des vagues épidémiques à répétition : la France subira un pic de BA.2 en mars, de BA.4 & 5 en juillet puis en octobre, de BQ.1.1 en décembre... Chacune de ces lignées mériterait sa lettre grecque mais l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à l'origine de cette nomenclature simpliste, décide d'arrêter l'incrémentation. Cette volonté d'imposer une normalisation de la situation se retrouve dans partout dans le monde où la relative baisse de virulence d'Omicron, qui était pour BA.1 moitié de celle de Delta et donc comparable aux lignées ancestrales, a été exploitée pour abandonner le suivi de l'épidémie.

5) Quel futur pour la pandémie ?

De nouvelles inconnues ont remplacé les premières. Peu de pays ont encore une vue précise de l'épidémie car cela nécessite un système de dépistages aléatoires. Au mieux, le suivi se fait via les hospitalisations pour COVID.

Pour nous, modélisateurs, la situation s'est aussi compliquée car il existe une multitude de profils immunitaires, certaines personnes ayant été vaccinées deux, trois ou quatre fois et infectée zéro, une ou plusieurs fois. Du côté du virus, difficile d'anticiper l'évasion immunitaire des prochains variants. Toutefois, la baisse de protection vaccinale déjà documentée pour les variants Delta et BA.1 nous fait craindre des vagues d'hospitalisations annuelles d'une ampleur au moins égale à celle de la grippe.

L'autre épée de Damoclès est le COVID long, auquel il faut ajouter les effets à long terme sur la morbidité et la mortalité. Nous manquons de recul scientifique mais certains des pourcentages font froid dans le dos puisque près d'une personne sur 3 pourrait souffrir de complications dans les semaines qui suivent une infection. Ce chiffre demeure de l'ordre d'une personne sur 10 plusieurs mois après infection. Quant à la nature de ces complications, leur diversité parle d'elle-même : cardio-vasculaire, neurologique, respiratoires... Et elles ne surviennent pas que suite à des infections sévères. Si la vaccination semble réduire le risque, elle ne le supprimerait pas totalement. Quand à savoir si les réinfections engendrent un risque cumulatif, seule l'histoire le dira.

La meilleure des armes face au SARS-CoV-2 reste donc la prévention. Jusqu'ici, les vaccins ont été mis en avant sur le long terme et, indéniablement, ils représentent un des piliers de la réponse de santé publique, soulevant au passage la nécessité de lever les brevets associés pour assurer leur large diffusion. Malheureusement, Omicron et son évasion immunitaire diminue l'effet populationnel des vaccins. Les traitements ont pour le moment connu peu de succès. Même les immunothérapies, qui ont connus des succès, se trouvent pour la plupart remises en cause par les capacités d'évasion immunitaire du virus.

La meilleure des pistes semble donc d'empêcher les infections. Pour cela, il est urgent de mettre en place des plans ambitieux pour améliorer la qualité de l'air intérieur. Car la pandémie a été l'occasion de faire d'immense progrès dans la compréhension de la transmission des infections respiratoires. On estime qu'à une concentration seuil de CO2 de 800 particule par millions (ppm) dans une pièce, 1 % de l'air inspiré a déjà été respiré. Maintenir cette concentration en dessous de ce seuil est un minimum. Capteurs de CO2, amélioration de l'aération et de la ventilation, voire purification de l'air... l'avantage est qu'une telle politique de prévention diminuerait aussi le poids d'autres infections aéroportées telles que la grippe.

Plus globalement, à très court terme, les États doivent investir massivement dans la santé publique, secteur délaissé dans les pays occidentaux au profit d'une médecine dite personnalisée, qui a montré toutes ses limites. À moyen terme, le levier à actionner est celui de la recherche publique, à laquelle on doit par exemple la technologie des vaccins ARN. Enfin, sur le long terme, ce sont les investissements dans l'éducation qui payeront. Car pour limiter l'impact sanitaire des pandémies, rien de mieux que des personnes armées intellectuellement.