

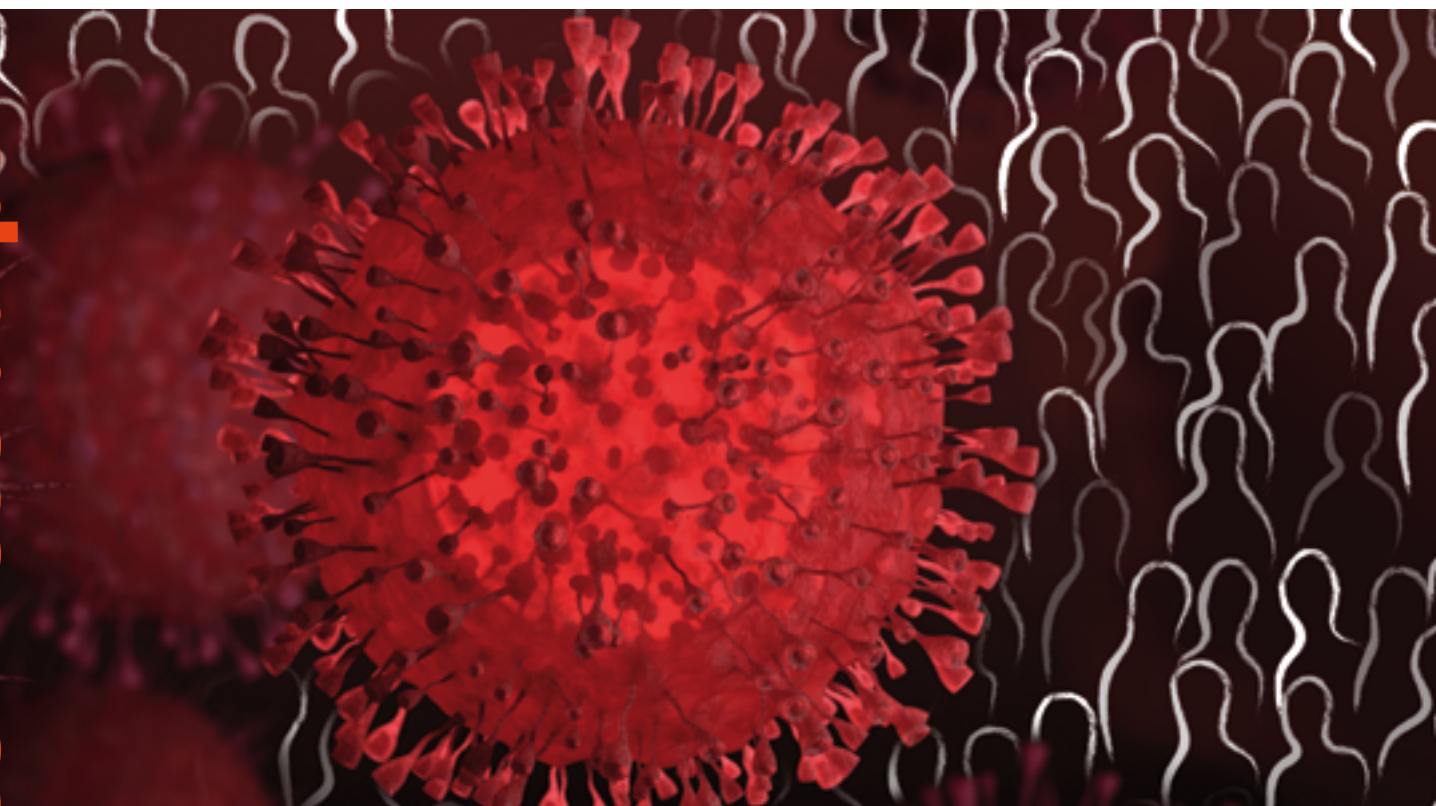


Inserm



La science pour la santé
From science to health

les mises au point



Août 2020

**Que dit la science
à propos de
l'épidémiologie des
maladies infectieuses
émergentes ?**

RÉSUMÉ

❶ Identifier le nombre de cas

Les cas de maladie peuvent être identifiés par la pratique de tests dépistant la présence de l'agent infectieux, la description clinique présentant une symptomatologie spécifique, et la mise en évidence *a posteriori* d'anticorps sériques spécifiques. Les notifications de cas sont cependant sujettes à des biais.

❷ Estimer la transmissibilité du virus

Le taux de reproduction de base (R_0) permet d'estimer combien de personnes en moyenne seront infectées par une personne contaminée par le virus. Il ne se mesure pas à partir des courbes épidémiques mais nécessite un rétro-calcul fondé sur la théorie des épidémies et l'observation de la vitesse de propagation, en particulier le temps de doublement du nombre de cas.

Afin de lutter contre l'épidémie, il convient d'agir sur trois facteurs. La mise en place de mesures de protection (équipements, lavage, mesures barrières) et l'utilisation, si disponibles, d'antiviraux et de vaccins limitent la probabilité de transmission. L'instauration d'un confinement strict ou d'une distanciation sociale personnalisée diminue le nombre de contacts efficaces. Enfin, le recours à certains médicaments pourrait réduire l'intervalle de génération.

❸ Mesurer la sévérité de la maladie

La sévérité d'une maladie infectieuse émergente se mesure par la proportion des cas hospitalisés, la proportion des cas en soins intensifs, et les décès. Les données sur les hospitalisations et les soins intensifs ne sont pas toujours disponibles en temps réel. Le calcul du taux de mortalité est quant à lui sujet à des biais de notification tant pour le nombre de décès que pour celui de cas, confirmés ou non. L'étude de la mortalité en excès permet de pallier ces biais potentiels.

❹ Classer la dangerosité de l'épidémie

En combinant le nombre de cas, la transmissibilité du virus et la sévérité d'une maladie infectieuse émergente, on peut alors classer les épidémies ou les pandémies par niveau de dangerosité.

Lorsqu'un foyer de maladie infectieuse émerge quelque part dans le monde, il faut identifier l'agent pathogène en cause (par exemple le VIH, le virus grippal A/H1N1, le virus du chikungunya, le SARS-CoV-2), puis donner un nom à la maladie observée (respectivement sida, grippe, chikungunya, ou Covid-19) et tenter d'identifier les facteurs ayant contribué à son émergence. C'est alors souvent dans un contexte d'urgence, voire d'urgence de santé publique de portée internationale, promulguée par le directeur général de l'OMS dans le cadre du Règlement sanitaire international – seul instrument international juridiquement contraignant en matière de sécurité sanitaire –, que tout est mis en œuvre pour détecter, réduire ou éliminer les sources de propagation de l'infection et l'impact que peut avoir une telle émergence sur le plan sanitaire, mais aussi social et économique.

L'impact d'une épidémie de maladie infectieuse émergente dépend de la transmissibilité du virus, du nombre de personnes infectées et de la sévérité de l'infection (M. Lipsitch *et al.* *N Engl J Med.*, 26 mars 2020 ; [doi: 10.1056/NEJMp2002125](https://doi.org/10.1056/NEJMp2002125)). Ces trois déterminants majeurs constituent en grande partie les bases des politiques publiques destinées à prévenir et à tenter de contrôler le développement de ces épidémies.

❶ Identifier le nombre de cas

Les cas de maladie peuvent être identifiés :

- par la pratique plus ou moins systématique de tests de dépistage de présence de l'agent infectieux dans l'organisme des patients potentiels, en l'occurrence pour SARS-CoV-2 l'identification de l'ARN viral dans les sécrétions nasopharyngées par un test d'amplification enzymatique, la RT-PCR¹ ;
- par la description clinique présentant une symptomatologie spécifique d'un syndrome de détresse respiratoire aigu sévère (SRAS) associant fièvre, toux, douleurs thoraciques et gêne respiratoire et images de scanner thoracique qui montrent presque toujours les signes d'une pneumonie spécifique touchant les deux poumons ;
- par la mise en évidence *a posteriori* d'anticorps sériques spécifiques (immunoglobulines) du virus SARS-CoV-2.

Les cas rapportés répondent à des définitions issues des agences sanitaires des États concernés, habituellement marquées par une volonté d'harmonisation de l'OMS ou d'agences nationales ou supranationales, telles que le réseau américain des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Certains changements de définition peuvent survenir au cours de l'épidémie et entraînent alors généralement des augmentations brutales du nombre de cas (ou exceptionnellement de baisses), concentrées dans le temps. Les notifications de cas sont sujettes à des biais, en particulier de sous-notification. Dans le cas du Covid-19 par exemple, les politiques

¹ La RT-PCR est une technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN est tout d'abord rétrotranscrit grâce à une enzyme appelée « transcriptase inverse », qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR.

de test par RT-PCR étaient très variables selon les pays (en fonction de la disponibilité des réactifs et des laboratoires habilités), conduisant à un éventail de cas confirmés très différent. Au premier semestre 2020, des pays comme l'Allemagne, la Corée du Sud ou Singapour par exemple ayant des politiques de tests de masse très agressives ont enregistré beaucoup plus de formes cliniques frustes parmi les cas confirmés que des pays pratiquant peu de tests comme l'Italie, l'Espagne, la France ou les États-Unis. *In fine*, certaines formes totalement asymptomatiques de l'infection par le SARS-CoV-2 sont passées entre les mailles du filet de la veille sanitaire de tous les pays car elles n'ont le plus souvent pas été détectées ni donc comptabilisées. Leur nombre a pu cependant être estimé par des enquêtes de séroprévalence menées sur des échantillons représentatifs ou raisonnés de la population, ainsi que par la mesure, dans certains pays, de la mortalité excédentaire par rapport aux décès habituellement enregistrés durant les mêmes périodes de l'année. L'ensemble de ces données ont permis de produire en temps réel des courbes d'incidence mises à jour (nombre de nouveaux cas rapportés) et d'incidences cumulées (nombre de cas totaux rapportés) (cf. ECDC, Johns Hopkins University, Worldometers www.worldometers.info/coronavirus).

L'évolution de la maladie conduit à rapporter d'autres données d'intérêt : par exemple le nombre des cas hospitalisés, des cas en soins intensifs et des décès. Les données de mortalité sont aussi très hétérogènes, selon qu'elles prennent en compte ou non la mortalité hospitalière, en institutions médicosociales (Ehpad en particulier) et à domicile. Nous reviendrons sur ces dernières dans la section relative à la sévérité.

Il existe des techniques épidémiologiques issues de la modélisation mathématique qui permettent, par rétro-calcul en particulier, d'évaluer l'incidence et la prévalence d'une maladie infectieuse émergente épidémique dans un pays donné en fonction de données indirectes (par exemple à partir du nombre de cas exportés dans le monde par le pays, comme cela a été fait pour le chikungunya, Ebola, Zika ou le Covid-19). C'est ainsi par exemple que le 1^{er} février, une semaine après l'instauration du confinement strict à Wuhan en Chine, l'université de Hong Kong a publié un article suggérant une forte sous-notification des cas de Covid-19 – la surveillance officielle rapportait 12 000 cas alors que les modèles de l'université prédisaient 75 000 infections au même moment. Ces mêmes techniques ont permis de proposer des prédictions de taux d'immunité dès la fin du premier trimestre 2020 – faible, inférieur à 10 % – en Europe (Imperial College London, S. Flaxman *et al.*, mrc-ide.github.io/covid19estimates), avant même que les premiers résultats des enquêtes de séroprévalence soient disponibles, enquêtes qui ont depuis confirmé ces premières prédictions. Enfin, d'autres sources de données, notamment sur les résiliations d'abonnements téléphoniques, ou les photos capturées de files d'attente à Wuhan pour la collecte des urnes funéraires à la levée du confinement ont aussi conduit à mettre en doute les statistiques officielles chinoises de décès dus au Covid-19 durant le premier trimestre 2020 (cf. « Coronavirus : doutes sur l'estimation du nombre de décès en Chine », *Le Monde*, 30 mars 2020).

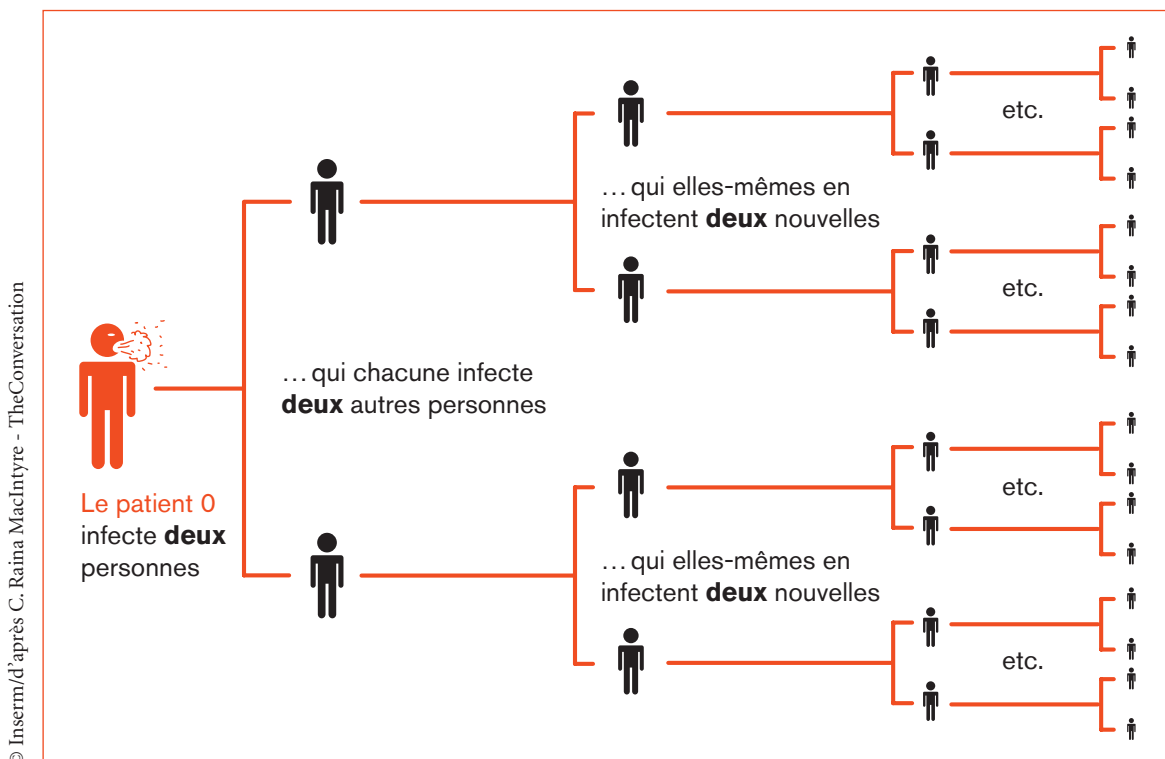
2 Estimer la transmissibilité du virus

Le taux de reproduction de base (R_0) permet d'estimer combien de personnes en moyenne seront infectées par une personne contaminée par ce virus. C'est un paramètre central de la théorie mathématique des épidémies. En faisant l'hypothèse (forte) de panmixie, c'est-à-dire d'une probabilité équipotente de rencontres entre une personne contagieuse et une personne susceptible (c'est-à-dire bien portante), ce nombre de reproduction de base est le produit de trois paramètres : la probabilité (β) de transmission du virus lors d'un contact à risque, le nombre (c) de contacts à risque et la durée (d) de l'intervalle de génération entre deux infections (que l'on assimile souvent à la durée de la période contagieuse).

$$R_0 = \beta \times c \times d$$

À titre d'illustration, en France, le 15 mars 2020, soit quelques jours avant le pic de l'épidémie, le R_0 effectif avait été estimé à 2,8. Il a ensuite diminué et le 11 mai 2020, lors de la mise en place du déconfinement, il était tombé à 0,8. Au 28 mai 2020, lors de la présentation de la suite du déconfinement en France, le ministre de la Santé Olivier Véran a révélé qu'il était à 0,77. Au 11 juin, Santé publique France indiquait qu'il était descendu à 0,73 (et calculé à partir des passages aux urgences pour suspicion de Covid-19). « Ceci signifie ainsi qu'une personne infectée en contamine moins d'une autre et que par conséquent l'épidémie est en régression en France », ajoute l'autorité.

Voici schématiquement comment un virus ayant un R_0 de 2 se propage :



Au début de l'épidémie, le nombre de personnes infectées croît donc de façon exponentielle. Puis, si R_0 devient inférieur à 1, par exemple parce que la probabilité de transmission est diminuée par des mesures non médicamenteuses (isolement, mesures barrières...) ou que le nombre de personnes sensibles (personnes n'ayant pas déjà contracté l'infection ou non vaccinées si un vaccin existe) devient faible, l'épidémie finira par s'éteindre.

R_0 est une variable aléatoire, et non une constante. Sa distribution peut être étendue vers la droite comme cela avait été montré dans le cas du SRAS, où la moyenne était de l'ordre de 2, mais certaines épidémies locales suivaient des événements à haut potentiel de transmission pour lesquels la valeur du R_0 avait été estimée de l'ordre de 20 ou même 25.

Le R_0 ne se mesure pas directement à partir des courbes épidémiques mais son estimation nécessite un rétro-calcul intermédiaire fondé sur la théorie des épidémies et l'observation de la vitesse de propagation, en particulier le temps de doublement du nombre de cas. Dans le modèle simple évoqué ci-dessus la formule permettant d'estimer le R_0 est fondée sur l'estimation du temps de doublement (d) et de l'intervalle de génération (T_d).

$$R_0 = (d \times \ln(2) + T_d) / T_d$$

$$R_0 = \frac{T_d \times \ln(2) + d}{d} \text{ (ou } R_0 = 1 + 0,69 \times \frac{T_d}{d} \text{)}$$

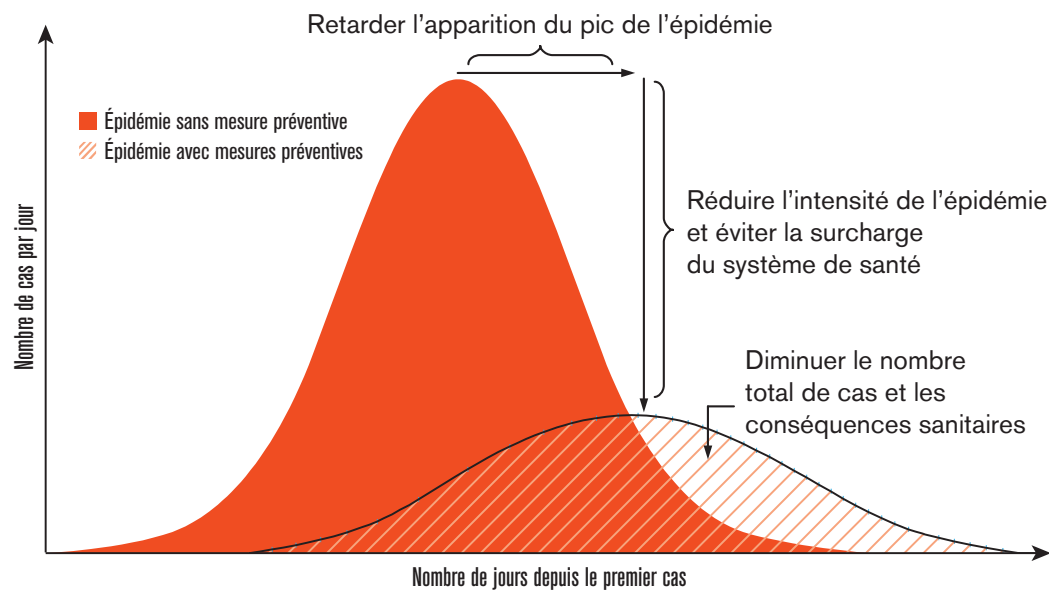
Application numérique : dans le cas d'une épidémie avec une durée de doublement observée $d = 6$ jours et $T_d = 3$ jours, le R_0 vaut 2,4.

L'une des formules mathématiques qui découle de cette théorie est celle du calcul de l'immunité grégaire (ou de groupe), c'est-à-dire de la proportion (P) de la population qu'il est nécessaire de voir immunisée pour que le taux de reproduction effectif (R_{eff}) soit inférieur à 1, empêchant ainsi tout risque de réémergence épidémique :

$$P > 1 - 1/R_0$$

Avec une valeur moyenne du R_0 de 1,5 (cas de la grippe), il suffit qu'un tiers de la population soit immunisée par la fraction protectrice de l'immunité conférée de façon naturelle après une infection ou par le vaccin pour bloquer l'émergence de nouveaux foyers épidémiques. Avec une valeur moyenne du R_0 de 2,4 (cas du Covid-19), le taux d'immunité grégaire nécessaire à atteindre est de près de 60 % de la population. Donc en l'absence de vaccin, la pandémie de Covid-19 devra atteindre près des deux tiers de la population pour qu'on espère voir disparaître progressivement les foyers épidémiques. Bien sûr, ces calculs reposent sur l'hypothèse que l'infection confère une immunité suffisamment pérenne aux patients pendant la durée de la pandémie pour leur éviter d'être réinfectés par le virus une fois guéris.

Objectifs des mesures préventives



© Inserm/d'après CDC

La théorie mathématique des épidémies joue un rôle central dans la planification des politiques publiques visant leur prévention et leur contrôle. Nous avons vu qu'il convenait de faire revenir et de maintenir la valeur du R effectif au-dessous de la valeur 1 (on ne parle du R_0 qu'au temps zéro de l'épidémie, lorsqu'elle évolue, on parle alors du « R effectif »). Nous avons présenté le R_0 comme le produit de trois paramètres (probabilité de transmission, nombre de contacts, intervalle de génération). C'est également applicable au R effectif. Il va donc falloir réduire au maximum la valeur de ces trois paramètres, la contenir au-dessous de la valeur 1, et c'est ainsi que l'on justifie les options possibles des différents plans de lutte contre les épidémies.

Limiter le risque de transmission

Pour limiter la probabilité de transmission, on dispose dans le cas d'une maladie à transmission respiratoire (grippe, coronavirus) de masques de protection (qui représentent une barrière mécanique contre les gouttelettes de postillons chargées de virus), du lavage des mains (parce que ces gouttelettes se déposent par gravité sur les surfaces planes autour de la personne source d'émission du virus dans un rayon de deux mètres où les virus peuvent survivre quelques heures), et des mesures dites barrières (par exemple tousser dans le pli du coude). Bien sûr la disponibilité d'antiviraux réduisant la charge virale contribuerait à faire baisser la probabilité de transmission, tout comme des vaccins même s'ils ne sont pas totalement efficaces. Dans le cas de maladies transmises par des vecteurs animaux, en particulier les moustiques, on disposera de produits répulsifs, de moustiquaires, et de stratégies collectives d'épandage et de lutte antivectorielle. Pour les maladies diarrhéiques, l'effort portera sur l'hygiène des mains, l'assainissement des eaux de boisson, le traitement des eaux usées, le recours à des produits désinfectants pour les pratiques alimentaires. Pour les maladies sexuellement transmissibles, l'accent sera mis sur le recours au préservatif et dans le cas du VIH aux traitements préventifs par antirétroviraux.

Diminuer le nombre de contacts efficaces

Il existe deux grandes catégories de réponses pour diminuer les contacts dits « efficaces » : le confinement strict ou la distanciation sociale personnalisée. On définit les contacts efficaces comme ceux comportant un risque de transmission assortis d'une probabilité donnée (non nulle)

entre une personne infectée contagieuse et une personne bien portante. Par exemple, dans le cas de la transmission sexuelle du VIH, chaque rapport sexuel est assorti d'une probabilité de transmission qui n'est pas la même selon la nature du rapport (oral, anal, vaginal, homosexuel masculin ou hétérosexuel). De même pour les maladies à transmission respiratoire, un contact à une distance de plus de deux mètres ou de moins de quinze minutes n'est pas considéré comme à risque, tellement la probabilité de transmission est faible.

Historiquement plusieurs mesures non pharmaceutiques de distanciation sociale avaient été appliquées avec succès dans le cas de la pandémie de grippe espagnole aux États-Unis en 1918-1919 (H. Markel *et al.* *JAMA*, 8 août 2007 ; [doi: 10.1001/jama.298.6.644](https://doi.org/10.1001/jama.298.6.644)). Il s'agissait de la fermeture des écoles, la restriction des rassemblements, la fermeture des bars, restaurants et commerces non essentiels, la limitation des mouvements de la population, la fermeture des frontières ou la mise en place de cordons sanitaires autour de foyers épidémiques actifs. L'étude de Markel et coll. (*JAMA*, 2007) a montré l'efficacité de ces mesures, en termes de réduction substantielle de la mortalité de la population, lorsqu'elles ont été combinées les unes aux autres et mises en place précocement dans le cours de l'épidémie et pendant une longue durée (jusqu'à 150 jours à Saint Louis, Missouri), par rapport à leur application plus laxiste (notamment à Pittsburg, Pennsylvanie).

Le 23 janvier 2020, pour lutter contre le Covid-19 émergent en Chine, les autorités ont inventé le concept de **confinement strict** (ou *lockdown* en anglais) visant à l'application autoritaire des mesures non pharmaceutiques de distanciation sociale citées plus haut. Le confinement strict met en œuvre une assignation à résidence par la force de la loi.

Une autre approche, **la distanciation sociale personnalisée**, a été mise en œuvre très précocement dans le cours de la pandémie par des territoires très voisins de la Chine (en particulier Taïwan, Hong Kong, Singapour, et dans une certaine mesure la Corée du Sud et le Japon). Ces États ou territoires autonomes craignaient de longue date le risque d'émergence épidémique venant de Chine ou d'Asie du Sud-Est et s'y étaient préparés minutieusement. Ceux-là n'ont pas confiné leur population (entre janvier et mai 2020), ni entravé leur économie et la vie sociale, laissant ouverts les établissements scolaires, bars, restaurants et commerces non essentiels. La plupart des États ont interdit les grands rassemblements, donc un certain degré de semi-confinement y a été aussi pratiqué à certaines périodes. Leur réponse reposait sur une stratégie visant la distanciation sociale mais d'une manière personnalisée, avec précision. Fondée sur la réalisation large de tests (RT-PCR) pour diagnostiquer précocement les personnes porteuses du virus à partir de symptômes même mineurs, elle s'appuyait ensuite sur le traçage des personnes contacts en les classant à risque lorsqu'il s'agissait de contacts efficaces ou à moindre risque sinon, puis isolait les porteurs du virus et mettait en quarantaine les contacts à risque sans symptômes afin de les séparer pendant plusieurs jours de leurs proches bien portants. Les modalités de traçage des contacts reposent sur des interviews réalisées par de nombreux enquêteurs formés pour cette mission et aidés par les nouvelles technologies de l'information, en particulier à la recherche de traces informatiques significatives (laissées par les smartphones, les cartes de crédits, les caméras de surveillance). Bien entendu, cette stratégie nécessite de mettre en place une protection stricte des données personnelles et la garantie du secret médical, ce qui n'est pas sans susciter d'importants débats de société, arbitrés différemment selon les cultures et les pays.

Réduire l'intervalle de génération

On ne dispose aujourd'hui pas d'interventions ayant prouvé leur efficacité pour réduire l'intervalle de génération, à part peut-être le recours aux antitussifs dans les formes cliniques comportant de la toux sans insuffisance respiratoire (car ils seraient alors contre-indiqués). En effet, ces médicaments symptomatiques pourraient, en atténuant le symptôme, limiter la durée de la période contagieuse pendant laquelle le patient disperse le virus par sa toux. Mais cette mesure n'a pas fait l'objet d'une évaluation spécifique. Lorsque des antiviraux montreront leur efficacité en diminuant la durée de la maladie et donc de la période contagieuse, ils viendront alors contribuer aussi à la réduction du nombre de reproduction R effectif.

Période de latence, période d'incubation, infectiosité

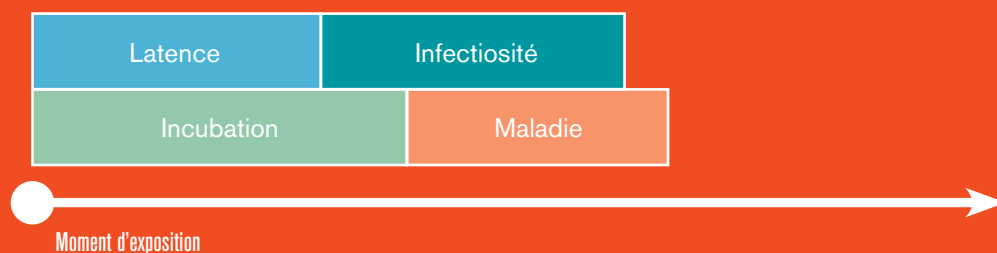
Le temps qui s'écoule entre l'exposition au risque de contamination et le début de l'infection est appelé « période de latence », l'agent infectieux étant durant cette période dans un état latent, sans manifestation biologique ou clinique chez l'hôte. La période qui sépare l'exposition de l'apparition des premières manifestations cliniques est appelée « période d'incubation ».

Le point de départ est le moment où un pathogène pénètre dans l'hôte : ce moment est souvent appelé « moment d'exposition ». Immédiatement après ce moment, le pathogène se déplace généralement vers le tissu ou l'organe cible. C'est l'endroit au sein de l'hôte où l'agent pathogène peut se multiplier efficacement. Différents agents pathogènes peuvent avoir différents organes cibles. Le virus de l'hépatite cible le foie pour la multiplication, par exemple, tandis que SARS-CoV-2 cible les poumons.

À l'étape suivante, l'agent pathogène se multiplie et le système immunitaire de l'hôte commence une réponse. C'est le début du processus infectieux, où les défenses cellulaires et humorales de l'hôte sont activées. Bien que ce processus ne soit pas encore visible à travers les symptômes cliniques, des signes peuvent être observés par le biais de diagnostics en laboratoire (tels qu'une augmentation du taux de sédimentation, un changement dans la distribution des globules blancs). À ce stade, nous pouvons parler d'une « infection » (qui peut être symptomatique ou asymptomatique).

L'hôte peut devenir infectieux, c'est-à-dire capable de transmettre l'agent pathogène à d'autres hôtes, à tout moment de l'infection, qu'il soit ou non porteur de signes biologiques et/ou cliniques.

© Inserm/d'après D. Cummings et J. Lessler



3 Mesurer la sévérité de la maladie

Évaluer la sévérité de la maladie est une tâche difficile mais urgente en début d'émergence épidémique, de façon à guider le niveau de réponse appropriée. La sévérité d'une émergence de maladie infectieuse se mesure généralement par trois critères : la proportion des cas hospitalisés, la proportion des cas hospitalisés en soins intensifs, et les décès.

Les données sur les hospitalisations et les soins intensifs ne sont pas toujours disponibles aisément en temps réel, y compris dans les pays les plus développés. Lorsque l'on calcule le taux de mortalité, il faut bien préciser les numérateurs (nombre de décès) et dénominateurs utilisés (nombre de cas confirmés, le taux de mortalité étant alors appelé « taux de létalité »). Au début du processus épidémique, le nombre de décès est assez difficile à rapprocher du nombre de cas confirmés, qui par ailleurs varie alors rapidement, car les décès surviennent avec un certain délai après l'hospitalisation. La meilleure approximation, lorsque l'on procède à cette estimation au cours de l'épidémie, consiste à diviser le nombre de décès rapportés attribués à la maladie par le nombre de cas confirmés issus de la cohorte d'où proviennent ces décès.

Malgré cette précaution, il se trouve que bien souvent tant le numérateur que le dénominateur de ce taux sont sujets à des biais, parfois importants. Des biais de notification affectent le numérateur, par exemple lorsque l'on ne décompte que les décès rapportés par les hôpitaux et non ceux survenus dans les Ehpad. Des biais liés au dépistage des cas affectent aussi le dénominateur. Ainsi, quand on ne rapporte que les cas symptomatiques voire les cas hospitalisés, on obtient un taux beaucoup plus élevé que si l'on dépiste largement la population, en incluant les formes pauci-symptomatiques voire asymptomatiques. Des estimations plus fiables (moins biaisées) peuvent provenir d'épidémies plus localisées permettant un dépistage quasi systématique des cas (dénominateur) et un recensement exhaustif des décès (numérateur). C'est ce qui a pu se produire sur des navires de croisière (le *Diamond Princess* fut le premier d'entre eux) ou des bâtiments militaires (porte-avions *Charles de Gaulle*) dans le cas du Covid-19. L'estimation la plus fiable du dénominateur provient cependant des enquêtes de séroprévalence lorsqu'elles sont disponibles et que les caractéristiques du test sérologique sont fiables (à la fois bonnes sensibilité et spécificité). On peut alors rapporter le numérateur (nombre de décès, certes toujours sujet à biais) à un dénominateur peu ou pas biaisé puisque l'on dispose alors de l'estimation, par la séroprévalence, de l'ensemble des infections survenues sur un territoire donné. Il apparaît dans bon nombre d'épidémies touchant une large proportion de la population (on dit alors que son taux d'attaque est élevé) que la « mortalité directe » estimée comme nous venons de le voir ci-dessus n'est qu'un reflet partiel de la réalité de la sévérité de l'événement sur la population. Les personnes atteintes peuvent ne pas être rapportées comme décédées à cause ou avec le virus ou décéder de maladies concomitantes. De même, le décès de personnes non infectées peut être imputé à l'épidémie (en raison par exemple de la diminution des standards de qualité des soins pour les autres maladies due à l'engorgement général du système de santé).

Pour pallier ces biais potentiels portant sur le numérateur (nombre de décès), l'étude de la « mortalité en excès » est l'une des méthodes utilisées depuis longtemps pour évaluer la mortalité attribuable aux épidémies de grippe, saisonnières ou pandémiques. La mortalité en excès est un concept statistique fondé sur la comparaison de la mortalité observée pendant

l'épidémie avec la mortalité enregistrée au cours des années antérieures (à la même période de l'année). L'analyse des séries chronologiques permet de tenir compte des effets saisonniers sur la mortalité et d'imputer l'excès de mortalité à l'épidémie en cours. Les différences entre l'excès de mortalité et la mortalité directe rapportée par les certificats de décès sont souvent très importantes. En France par exemple, alors qu'il est rapporté en moyenne 430 certificats de décès par (ou avec) la grippe, un excès de mortalité annuel moyen de 6 000 personnes est noté. Ainsi à partir des données du réseau Sentinelles, qui estime à 6 millions le nombre moyen de cas de grippe chaque année, l'évaluation de la mortalité attribuable à la grippe saisonnière (taux de létalité) est de 1 décès pour 1 000 infections grippales. On comprend dès lors que les comparaisons des taux de mortalité entre les maladies doivent reposer sur les mêmes instruments de mesure. Si l'on s'en tient aux certificats de décès, c'est-à-dire à l'estimation de la mortalité directe, on rapprochera dans le cas de la grippe les 430 certificats de décès en moyenne des 6 millions d'infections grippales estimées chaque année en France, soit un taux de mortalité directe de 7 pour 100 000 infections, un chiffre très inférieur à l'excès de mortalité de 1 pour 1 000. Une erreur fréquente consiste à comparer le taux de mortalité par Covid-19 rapporté sur le *Diamond Princess* (13 décès pour 712 infections, soit 1,8 %) au taux de mortalité en excès par grippe saisonnière (1 pour 1 000). Il faudrait plutôt le comparer au taux de mortalité directe de 7 pour 100 000.

4 Classer la dangerosité de l'épidémie

En combinant le nombre de cas, la transmissibilité du virus et la sévérité d'une maladie infectieuse émergente on peut alors classer les épidémies ou pandémies par niveau de dangerosité. C'est ce que réalise l'Institute for Disease Modelling de l'université Harvard aux États-Unis lorsqu'il propose un classement (évolutif) de la dangerosité de la pandémie de Covid-19 (hsph.harvard.edu/biostatistics/tag/institute-for-disease-modeling). Cette équipe classait, le 31 janvier 2020, la pandémie de Covid-19 près de la pandémie de grippe de Honk Kong de 1968-1970 (A/H3N2), puis à partir du 19 février 2020 le classement remontait, talonnant de près la dangerosité de la pandémie de grippe dite espagnole, de 1918-1919. À noter que la grippe a une transmissibilité plus faible que celle du coronavirus, donc des taux d'attaque attendus (nombre de cas) plus limités, mais un taux de mortalité directe (sévérité) plus élevé, soit 1 à 2 % pour la grippe espagnole contre 0,5 à 1 % pour le Covid-19.

Ce classement est susceptible de changer à nouveau au cours de la pandémie de Covid-19 qui n'en était, au moment de la rédaction de ces lignes, qu'à sa première vague dans le monde.

L'Inserm est le seul organisme de recherche public français entièrement dédié à la santé humaine. Notre objectif : améliorer la santé de tous par le progrès des connaissances sur le vivant et sur les maladies, l'innovation dans les traitements et la recherche en santé publique.

Inserm is the only public research organization in France entirely dedicated to human health. Our objective is to promote the health of all by advancing knowledge about life and disease, treatment innovation, and public health research.

Antoine Flahault (chaire Louis-Jeantet de santé publique, faculté de médecine/Institute of Global Health, Université de Genève, Suisse ; Académie nationale de médecine, Paris)

Rémy Slama (ITMO Santé publique/IReSP, Paris)

Alfred Spira (Académie nationale de médecine, Paris)