

Journée
Scientifique
Constances & Gazel | **2022**



COVID-19

Fabrice Carrat

Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique

Sorbonne Université et Inserm



Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health



Unité mixte de recherche en santé n° 1136 (UMR-S 1136)
Directeur : Pr Fabrice Carrat

Rappel chronologique

Date		Evénements
08/12/2019	-100	cluster de cas de pneumonie atypique (marché aux poissons) à Wuhan
31/12/2019	-77	signalement par l'OMS de cas de pneumonie atypique
09/01/2020	-64	découverte du SARS-CoV-2 (OMS)
11/01/2020	-66	1er mort en Chine
24/01/2020	-53	Trois cas importés en France
17/02/2020	-29	Confinement total à Wuhan
19/02/2020	-27	Rassemblement religieux à Mulhouse
24/02/2020	-22	Réunion ISP/ ITS /cohortes/HDH: discussion projet collaboratif COVID avec cohortes
26/02/2020	-20	Mort d'un enseignant de Crépy en Valois
28/02/2020	-18	la France passe Stade 2 (empêcher la propagation du virus)
08/03/2020	-9	1000 cas COVID RT-PCR+ cumulés recensés en France
11/03/2020	-6	L'OMS déclare une situation de pandémie
12/03/2020	-5	Fermeture des écoles en France
14/03/2020	-3	la France passe Stade 3 (circulation active, atténuer les effets de l'épidémie)
17/03/2020	0	Confinement national. Réunion ISP / cohortes : mettre en place une étude s'appuyant sur les cohortes en population générale . Groupe de travail questionnaire piloté par Nathalie Bajos.

De l'intérêt de mettre en place un suivi sur des cohortes existantes en contexte d'urgence

- 1) des participants aux **phénotypes bien caractérisés**, et aux habitudes de vie, habitudes alimentaires, consommations de soins, occupations professionnelles, expositions environnementales, parfaitement renseignées ;
- 2) l'existence de grandes **bio-banques constituées préalablement** à l'émergence de Covid-19 ;
- 3) un chaînage d'ores et déjà effectif et opérationnel au système national des données de santé (**SNDS**) dans certaines cohortes permettant de documenter parfaitement consommation de soins, hospitalisations et causes médicales de décès ;
- 4) des **méthodologies validées pour tenir compte des biais d'échantillonnage** et de représentativité ;
- 5) des circuits, **une logistique**, un **cadre réglementaire et éthique en place** ;
- 6) la **haute visibilité** et l'expérience de travail dans des consortiums internationaux sur des problématiques sociales, épidémiologiques ou translationnelles nécessitant de très grands nombres de sujets ;

SAPRIS -« SANTE, PERCEPTION, PRATIQUES, RELATIONS ET INEGALITES SOCIALES EN POPULATION GENERALE PENDANT LA CRISE COVID-19 »

- **Appréhender les principaux enjeux épidémiologiques, sociaux et comportementaux de l'épidémie de SARS-CoV2 et de contribuer à l'évaluation de l'impact des mesures prises pour la combattre.**
- Objectifs épidémiologiques
 - Estimer l'incidence des symptômes du COVID-19 et d'autres problèmes de santé
 - Recours ou le renoncement aux soins pour toute pathologie, y compris COVID-19
 - Comportements de prévention et leur impact sur le risque COVID-19
- Objectifs en Sciences Humaines et Sociales
 - Etudier: la compréhension et le respect des mesures de prévention, la perception du risque pour soi-même et en général, les effets du confinement sur la vie quotidienne, les relations sociales et le travail, ainsi que la prise en charge des enfants.
 - L'analyse des inégalités sociales est l'axe transversal majeur.

Dispositif mis en place

- Participants recrutés dans 4 grandes cohortes généralistes représentant environ 450 000 participants, dont plus de 200 000 sont suivis par internet
- Existence de bio-banques pré-épidémiques
- Financements : ANR-Flash COVID, FRM, ANR-PIA-COHO, MESRI, CAPNET



SAPRIS-SERO: prélèvements biologiques chez les participants SAPRIS. Objectifs

- Estimer **l'incidence cumulée de l'infection** en population générale, et caractériser la fraction « immune » de la population
- Étudier **l'acceptabilité d'un test sérologique de masse** et l'impact de son résultat, en lien avec les inégalités sociales de santé
- Estimer **l'impact individuel et collectif des mesures de confinement et autres mesures barrières sur le risque de séroconversion**, élément critique pour guider la décision publique de maintien de ces interventions.
- Estimer la fraction des **infections infra-cliniques** ou non capturées par le système de soin, et mieux comprendre la diffusion de l'épidémie en communauté.
- Permettre le développement de recherches sur les facteurs de l'hôte associé à la **susceptibilité** ou la **sévérité de l'infection** par le Covid-19, en s'appuyant sur les bio-banques pré-épidémiques existantes de ces cohortes.
- Permettre à plus long terme la détermination de **corrélats immunologiques de protection et le suivi de l'immunité acquise** dans le temps, qui viendront enrichir les recherches actuelles sur la vaccination

Inclusion / suivi

- 4 questionnaires : Q1 (avril 20), Q2 (mai 20), Q3 (juin 21), Q4 (sept 22)
- 3 prélèvements sur 4 campagnes :
 - initial P1a : 18 000 volontaires sollicités en mai-juin 2020 dans 3 régions
 - initial P1b : 80 000 volontaires sollicités en juillet-septembre 2020 dans toutes les régions
 - suivi P2 : 22 500 volontaires en juillet-septembre 2021. dont 6000 contacts familiaux
 - suivi P3 : 16 500 volontaires en septembre-décembre 2022

Votre kit contient :

- Sachet plastique épique
- Sac plastique transparent (contient un sac en papier)
- Buvard
- Auto-piqueur (x2)
- Enveloppe à renvoyer au laboratoire

Étude COVID-19
Les cohortes Constances, E3N-E4N, ELFE-Epipage2 et NutriNet Santé s'associent dans le projet SAPHIS-SERO pour faire avancer la recherche sur le COVID-19 et vous proposer ce prélèvement. **Merci d'accepter d'y participer.**

Pour plus d'informations sur l'étude COVID-19 :
Cohorte CONSTANCES : www.constances.fr
Cohorte NUTRINET : www.etude-nutrinet-sante.fr
Cohorte E3N : www.e3n.fr
Cohorte E4N : www.e4n.fr
Cohorte ELFE : www.elfe-france.fr
Cohorte EPIPAGE2 : www.epipage2.inserm.fr

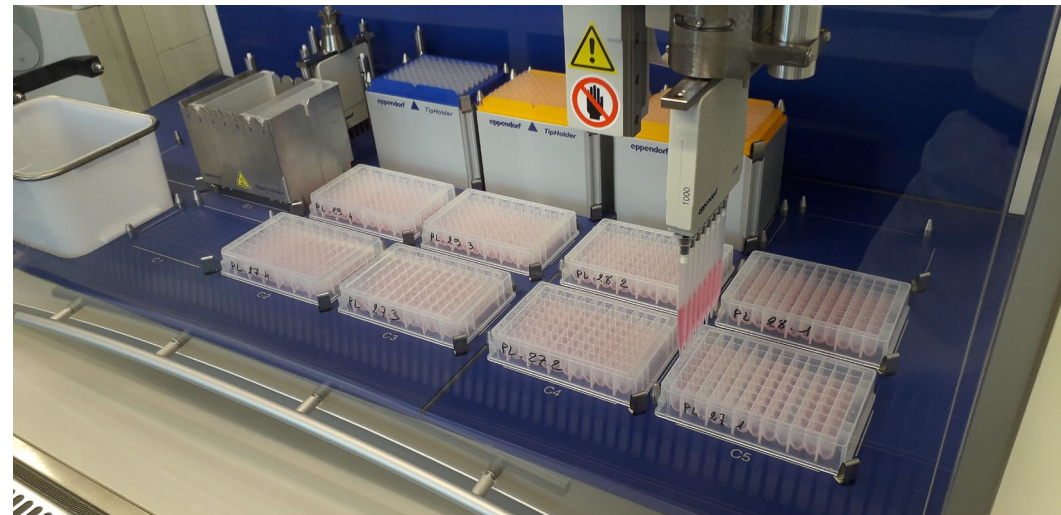
Pour toute question sur le COVID-19 :
0 800 130 000
24h/24 et 7j/7

Étude COVID-19
MODE D'EMPLOI
DE L'AUTO-PRÉLÈVEMENT
SUR PAPIER BUVARD
(10 minutes environ)

Logos des partenaires : Constances, EpiPage 2, elfe, Sorbonne Paris Nord, ined, GUSTAVE ROUSSY, République Française, Inserm, Santé publique France.

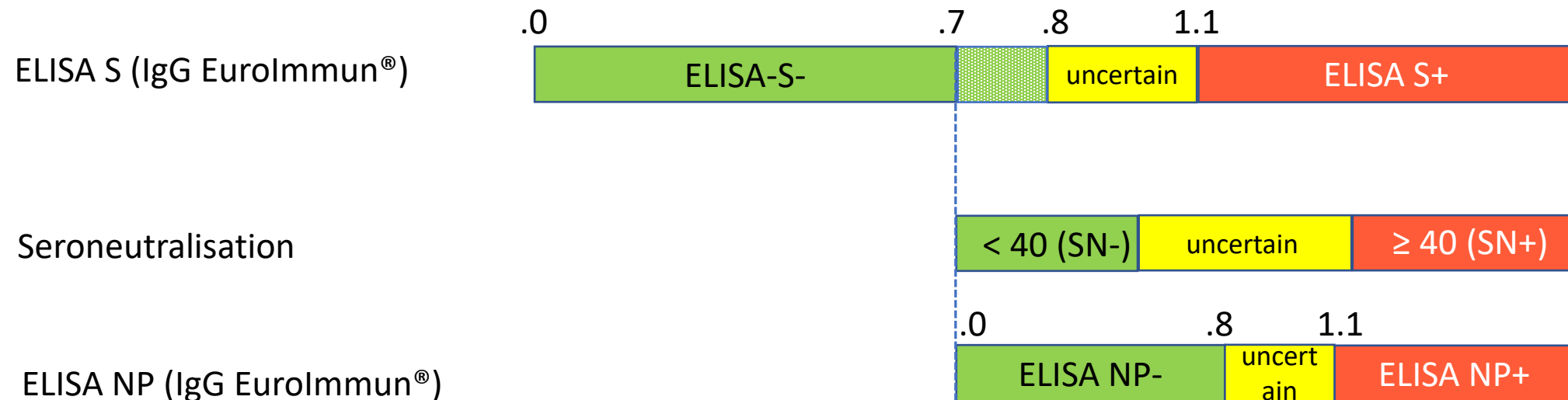
Sérologie sur buvard

- Prélèvement sang capillaire sur buvard: organisé avec le soutien de Santé Publique France
- Centralisation: au CEPH (fondation Jean Dausset) – « punchage »
- Analyse: Unité des virus émergents, (UMR IRD 190, Inserm 1207, Xavier de Lamballerie)



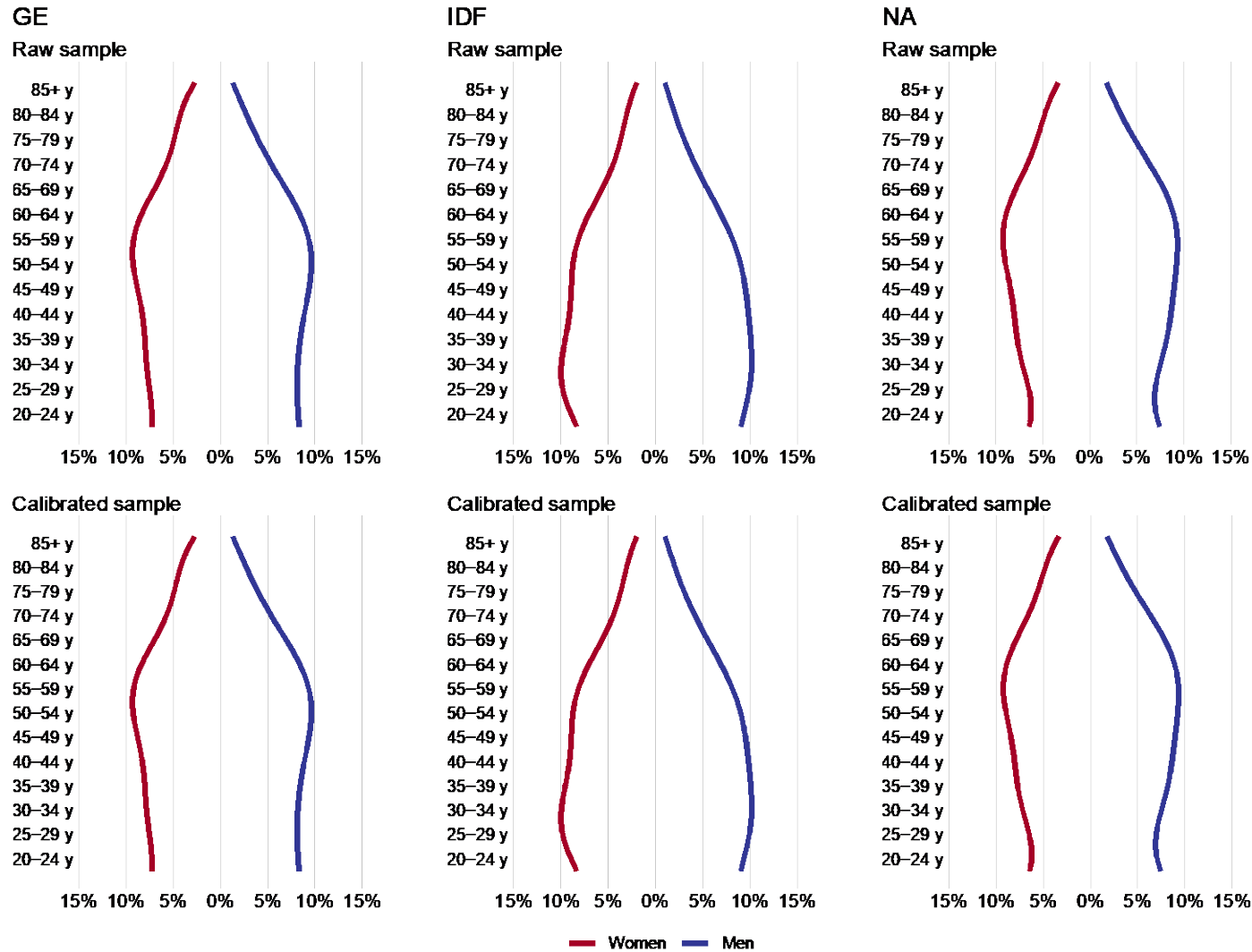
Analyse SAPRIS-SERO

- ELISA IgG Spike (tous) et séroneutralisation et ELISA IgG NP sur tous les échantillons ≥ 0.7 DO en IgG S



Supplementary Figure S2.

Comparison of raw and calibrated age distributions by gender with the distribution in the general population (rows).
IDF: Ile-de-France, GE: Grand Est, NA: Nouvelle Aquitaine



Groupe de travail
'pooling' et
pondération/
calage
(A Renuy, F
Artaud, F Szabo
de Edelenyi, N
Lapidus)

Date		SAPRIS et SAPRIS-SERO Agenda
24/02/2020	-22	Réunion ISP/ ITS cohortes/HDH: discussion projet collaboratif COVID avec cohortes
17/03/2020	0	Réunion ISP / cohortes : Groupe de travail questionnaire piloté par Nathalie Bajos.
23/03/2020	+6	Soumission ANR Flash COVID du projet SAPRIS
26/03/2020	+9	Notification d'avis favorable projet ANR
30/03/2020	+13	Lettre intention déposée à REACTING pour réalisation de sérologie
01/04/2020	+15	1er questionnaire rempli par un participant SAPRIS
08/04/2020	+22	42 733 participants inclus SAPRIS, notification financement FRM sérologie
22/04/2020	+36	Soumission CPP protocole sérologique SAPRIS-SERO (RIPH2)
23/04/2020	+37	Soumission CNIL SAPRIS-SERO
24/04/2020	+38	Demande de financement PIA SAPRIS-SERO
27/04/2020	+41	Accord CPP SAPRIS-SERO
28/04/2020	+42	Décision de financement PIA (mais une partie des crédits arrivera après septembre...)
01/05/2020	+45	Accord CNIL SAPRIS-SERO
04/05/2020	+48	1er prélèvement SAPRIS-SERO (IDF, GES, NAQ)
16/06/2020	+91	139 253 participants inclus SAPRIS
19/07/2020	+124	Soumission Art1 sur l'impact du confinement sur les formes cliniques du COVID
17/08/2020	+153	Soumission Art2 sur ISS pendant confinement
24/08/2020	+160	Réception des résultats de sérologie complets IDF,GES,NAQ - 14 628 participants
15/09/2020	+182	Soumission Art3 sérologie IDF, GES, NAQ - 92 528 buvards reçus au CEPH

Bilan : 139 253 participants, 88 232 sérologies



QUESTIONNAIRES 1 OU 2

53 288

36 247

43 445

6 193

BUVARDS EXPLOITABLES POUR LA SÉROLOGIE

35 904

22 049

24 929

2 675 enfants

2 674 parents

Dynamique des cas de COVID-19 cliniques pendant le confinement (17 mars – 11 mai 2020)

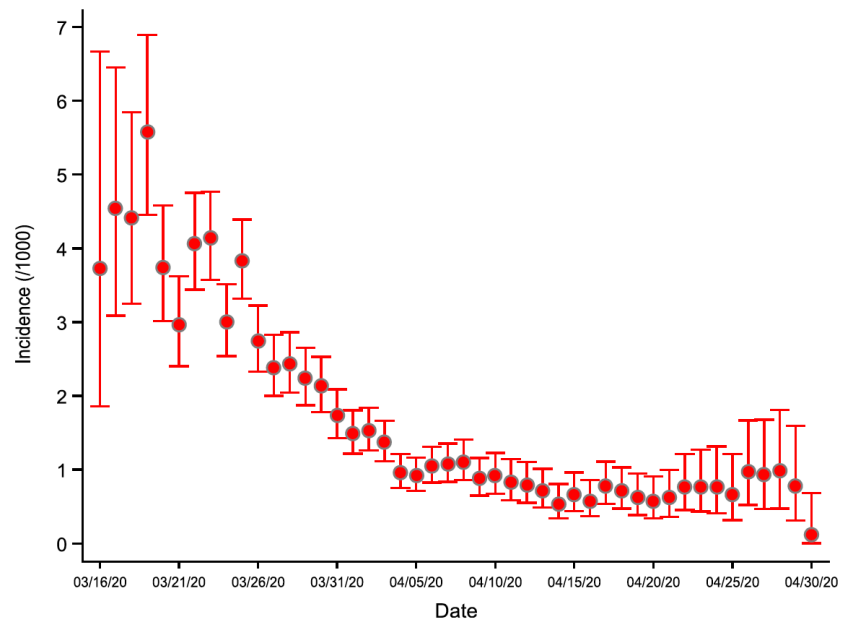


Fig. 2 Daily incidence (/1000) of COVID-19-Like Symptoms (> 3 days) in participants between March 16, 2020 (first day of the lockdown in France) and April 30, 2020 - unweighted estimates. Error bars indicate 95% confidence intervals

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Incidence and risk factors of COVID-19-like symptoms in the French general population during the lockdown period: a multi-cohort study



Inversion du gradient social des COVID-19 cliniques pendant le confinement

RESEARCH ARTICLE

Open Access



When lockdown policies amplify social inequalities in COVID-19 infections: evidence from a cross-sectional population-based survey in France

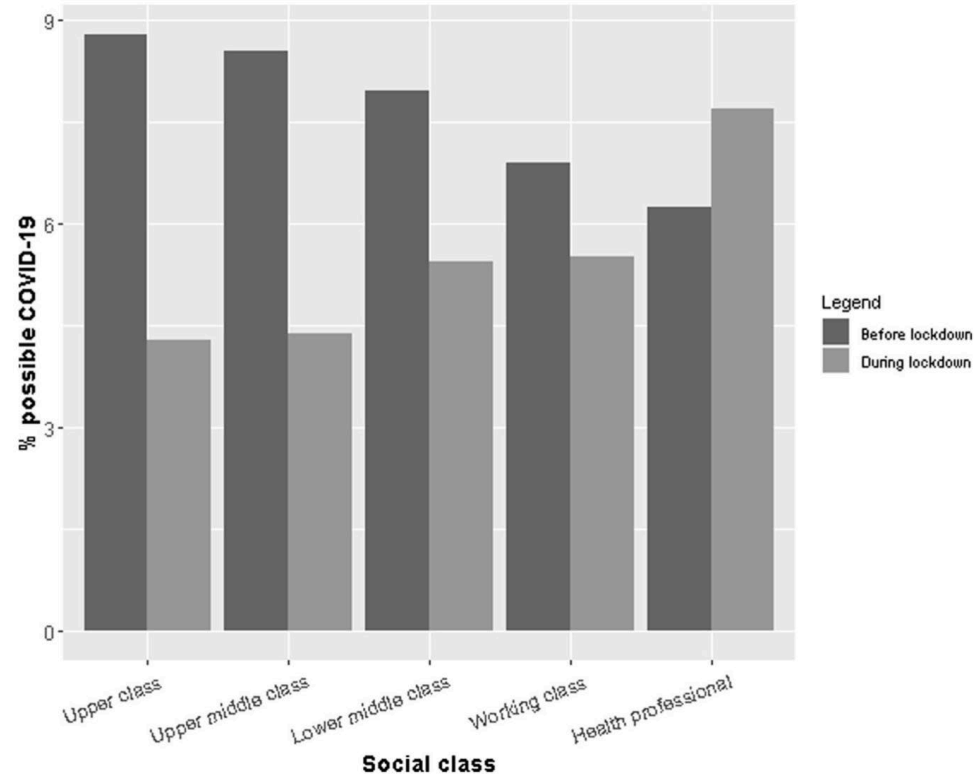


Fig. 1 Percentage of individuals likely to be infected before or during lockdown by social class

Séroprévalence par âge après la 1^{ère} vague et facteurs de risque en IDF, GES et NAQ



Original Article

Antibody status and cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection among adults in three regions of France following the first lockdown and associated risk factors: a multicohort study

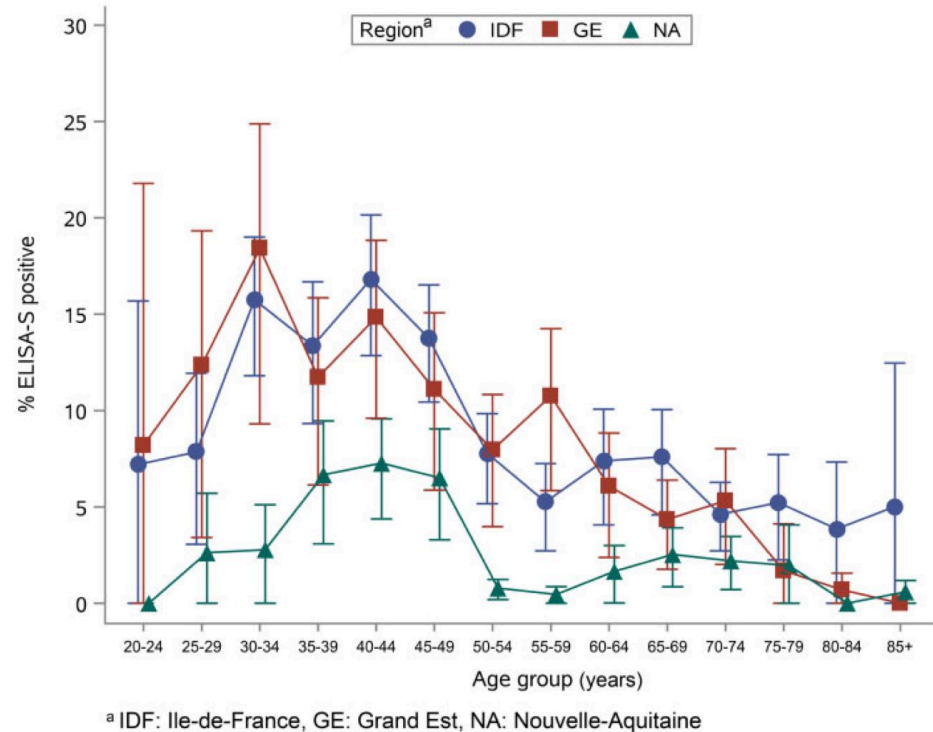


Figure 2 Proportion of participants with a positive ELISA IgG against the SARS-CoV-2 spike protein (ELISA-S) by age (weighted estimates)

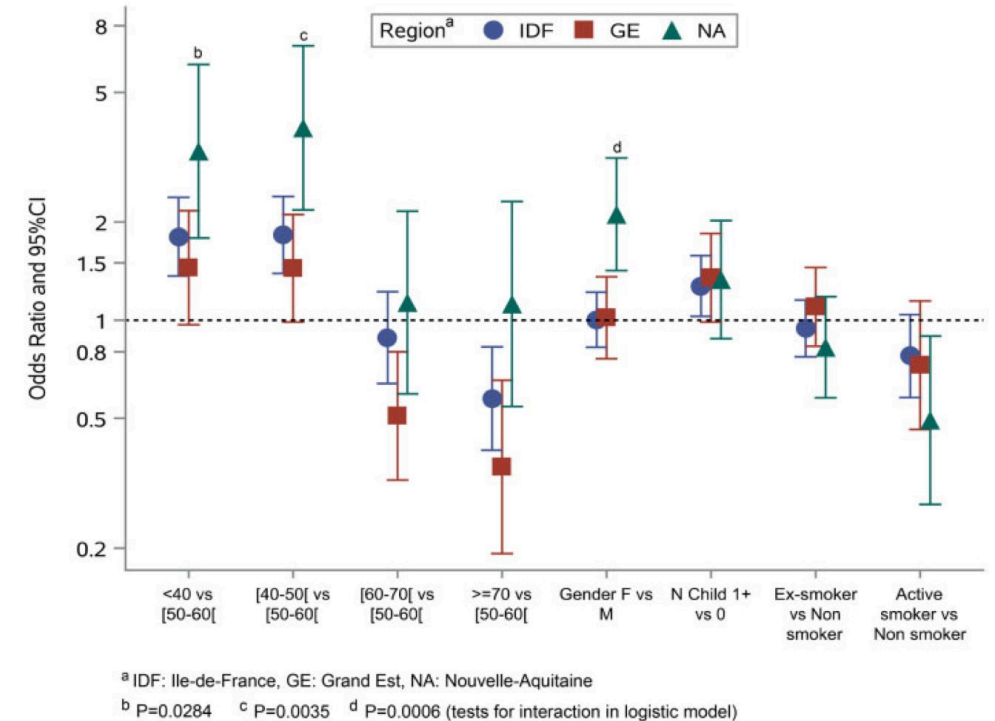
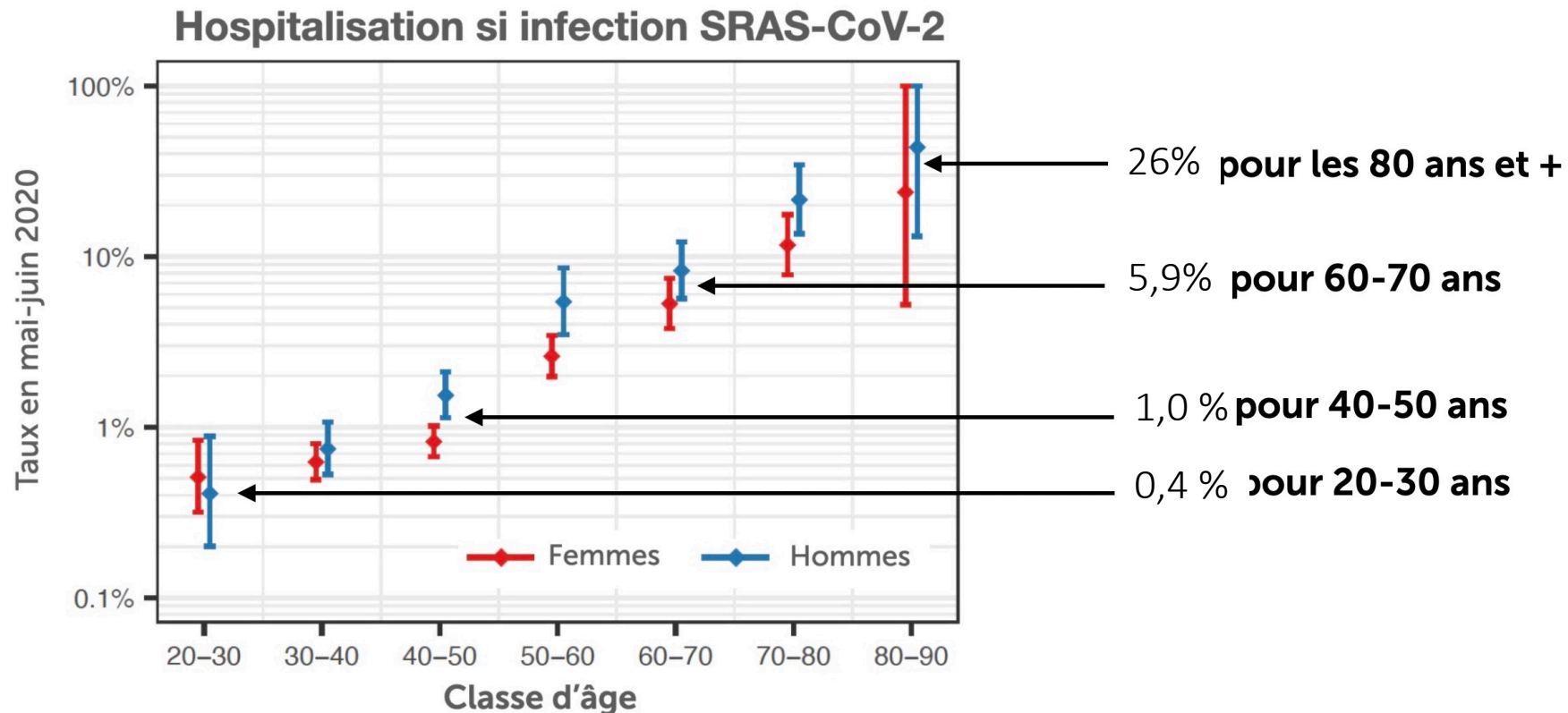


Figure 3 Risk factors of positive ELISA IgG against the SARS-CoV-2 spike protein (ELISA-S) by French region

Risque d'hospitalisation à la suite d'une infection par le virus de la COVID-19 chez les adultes

- Le risque d'hospitalisation tous âges confondus est globalement de 2,7 % après infection
- Il double à chaque fois que l'âge augmente de 10 ans



Monitoring the proportion of the population infected by SARS-CoV-2 using age-stratified hospitalisation and serological data: a modelling study

Nathanaël Hozé, Juliette Paireau, Nathanaël Lapidus, Cécile Tran Kiem, Henrik Salje, Gianluca Severi, Mathilde Touvier, Marie Zins, Xavier de Lamballerie, Daniel Lévy-Bruhl, Fabrice Carrat, Simon Cauchemez



Environ 50% (43%-56%) des infections sont détectées fin 2020

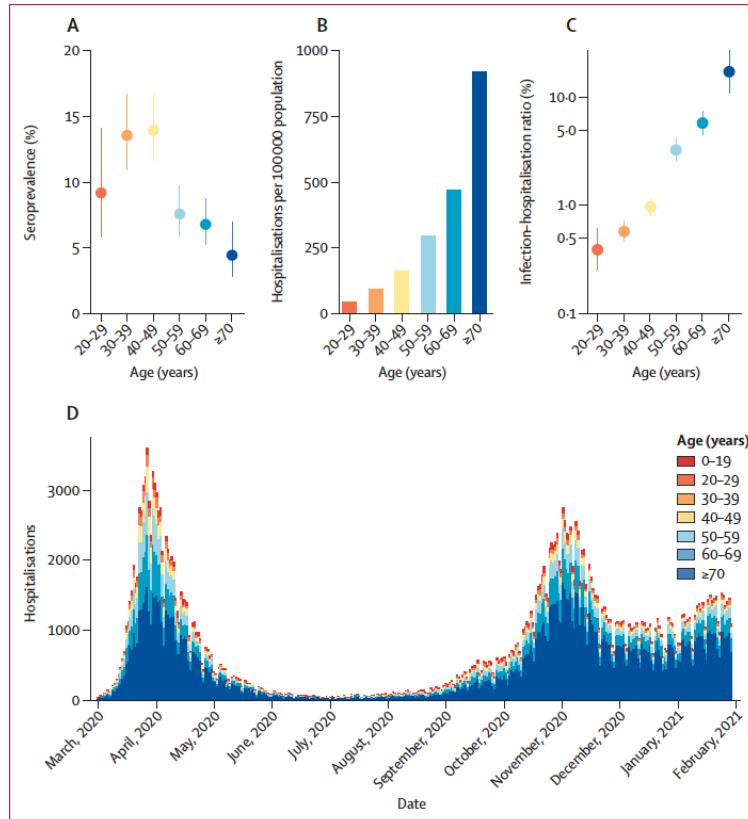


Figure 1: Description of seroprevalence and hospitalisation data (A) Estimates of seroprevalence by age group in the Ile-de-France and Grand Est regions, in May to June, 2020 (median date May 14). (B) Cumulative number of hospitalisations per 100 000 population, in Ile-de-France and Grand Est, from March 1 to May 6, 2020. (C) Estimates of infection-hospitalisation ratio by age group in Ile-de-France and Grand Est. The y-axis is displayed in logarithmic scale. (D) Daily number of hospitalisations by age group in metropolitan France, from March 1, 2020, to Jan 30, 2021.

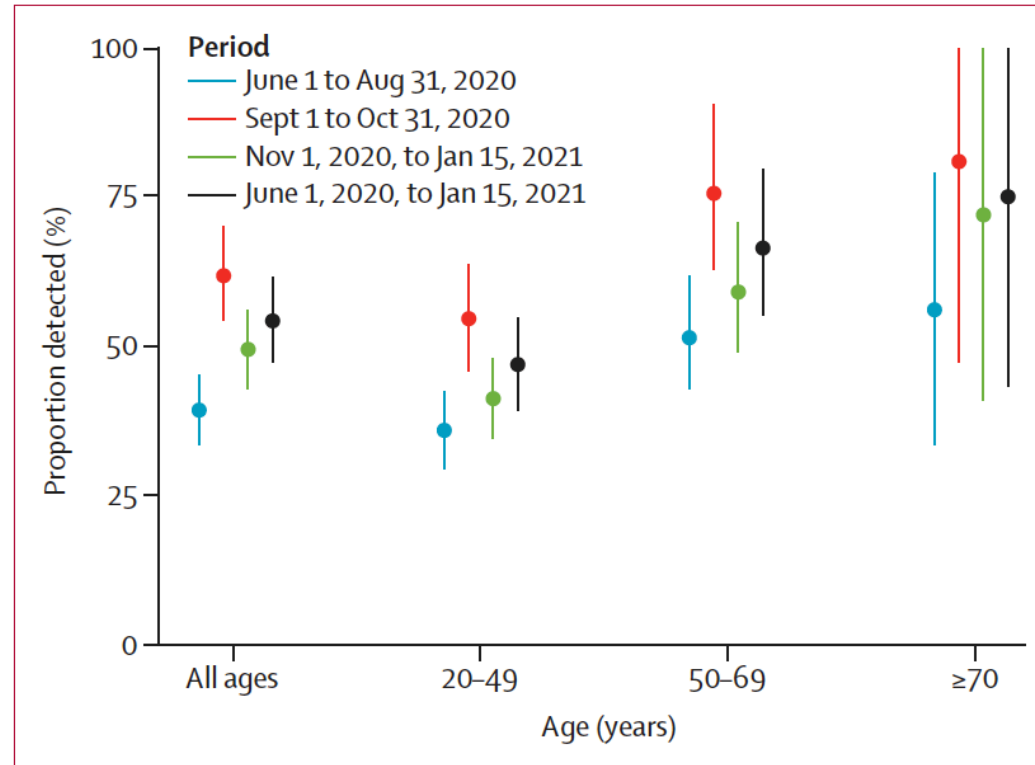


Figure 4: Proportion of infections detected by surveillance over different periods between June, 2020, and January, 2021
Bars represent 95% CIs.

1^{er} suivi (France métropolitaine) – mai-octobre 2021

CONSTANCES

E3NE4N

Nutrinet-Santé

TOTAL

Clinical FUP
2021

42 532

12 338

20 643

75 513

Invited to
serological
FUP 2021

6 996

4 646

4 743

16 385

Serological
FUP 2021

6 349

4 322

4 487

15 158

T1T2
First serosample
Clinical and
Serological FUP

6 096

3 898

4 130

14 124

Sampled for
seroneutralization

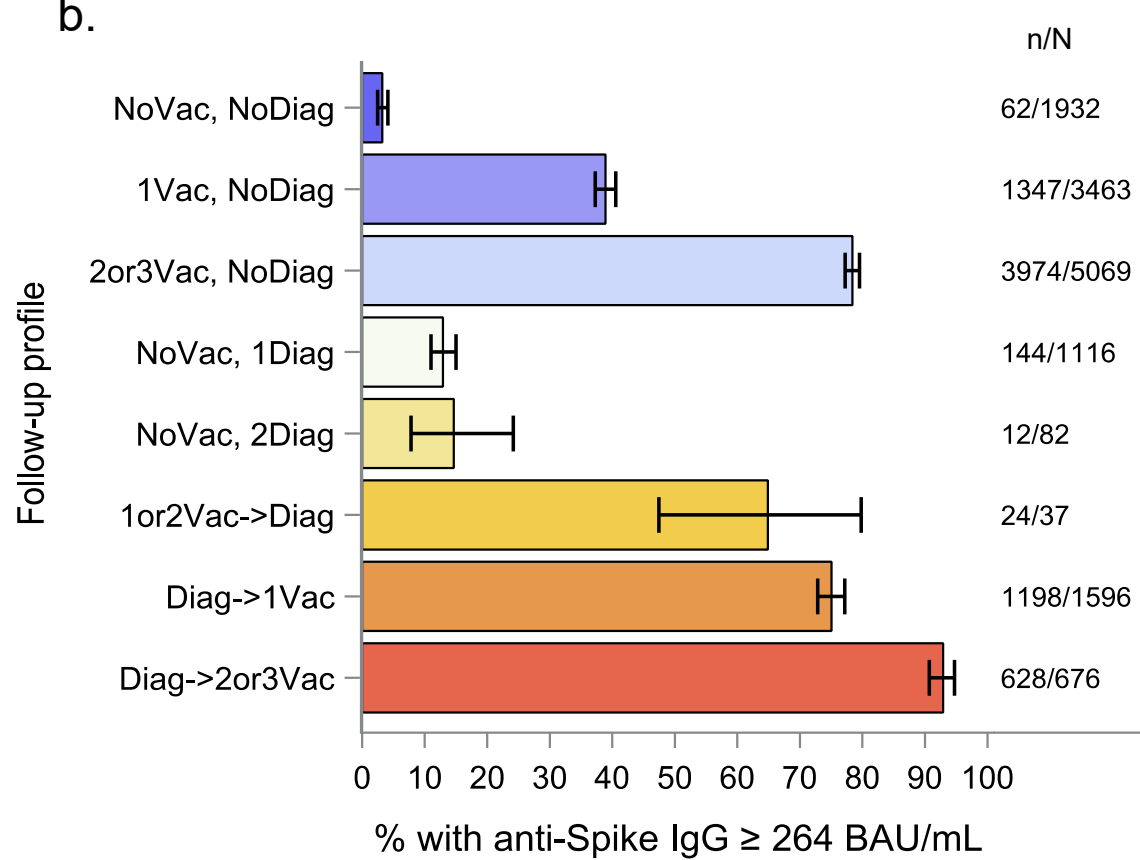
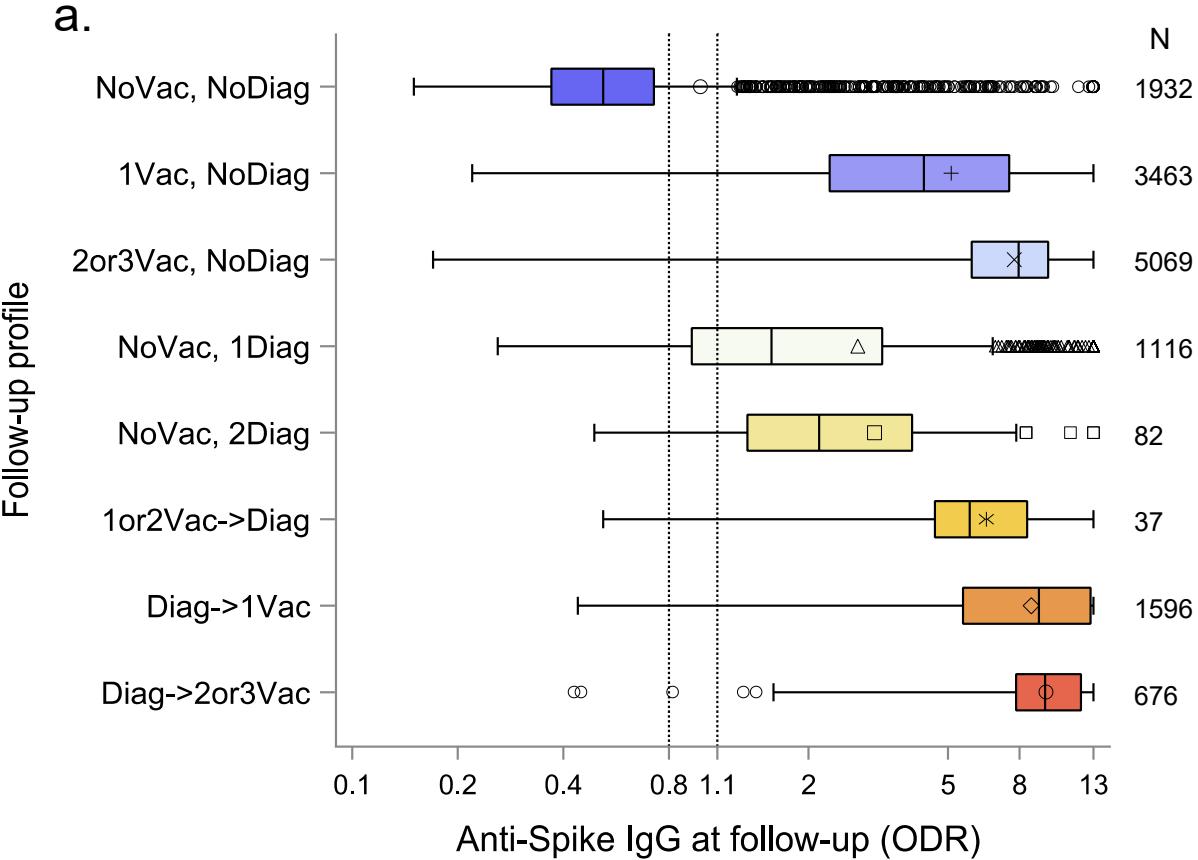
545

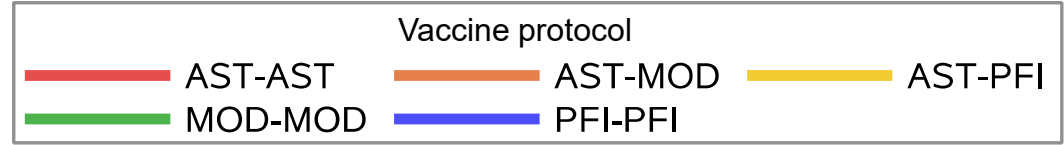
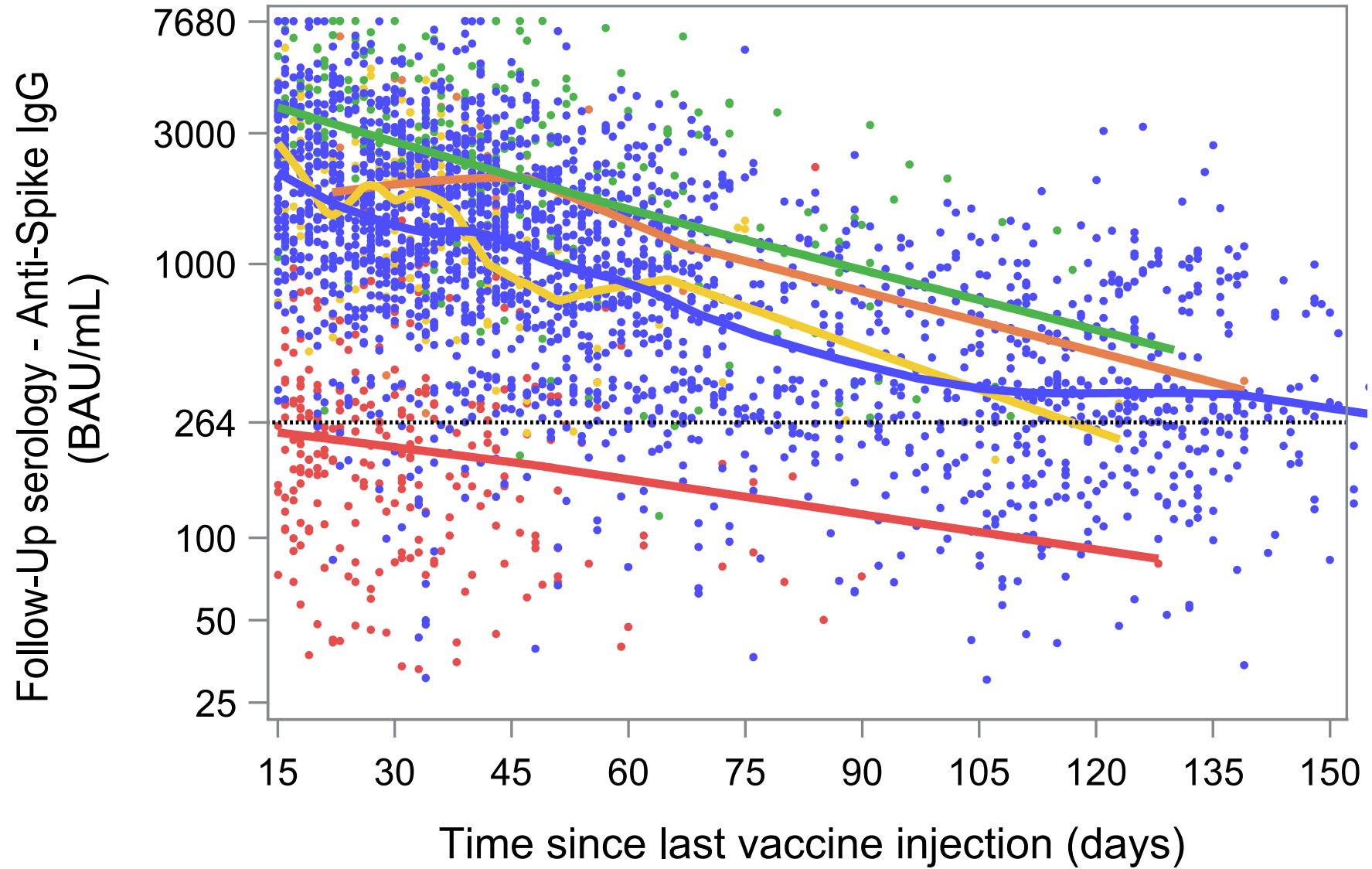
176

348

1069

Figure 1.





RESULTATS DE NEUTRALISATION - (n=1047)

% avec un titre de neutralisant ≥ 40 contre différents variants du SARS-CoV-2

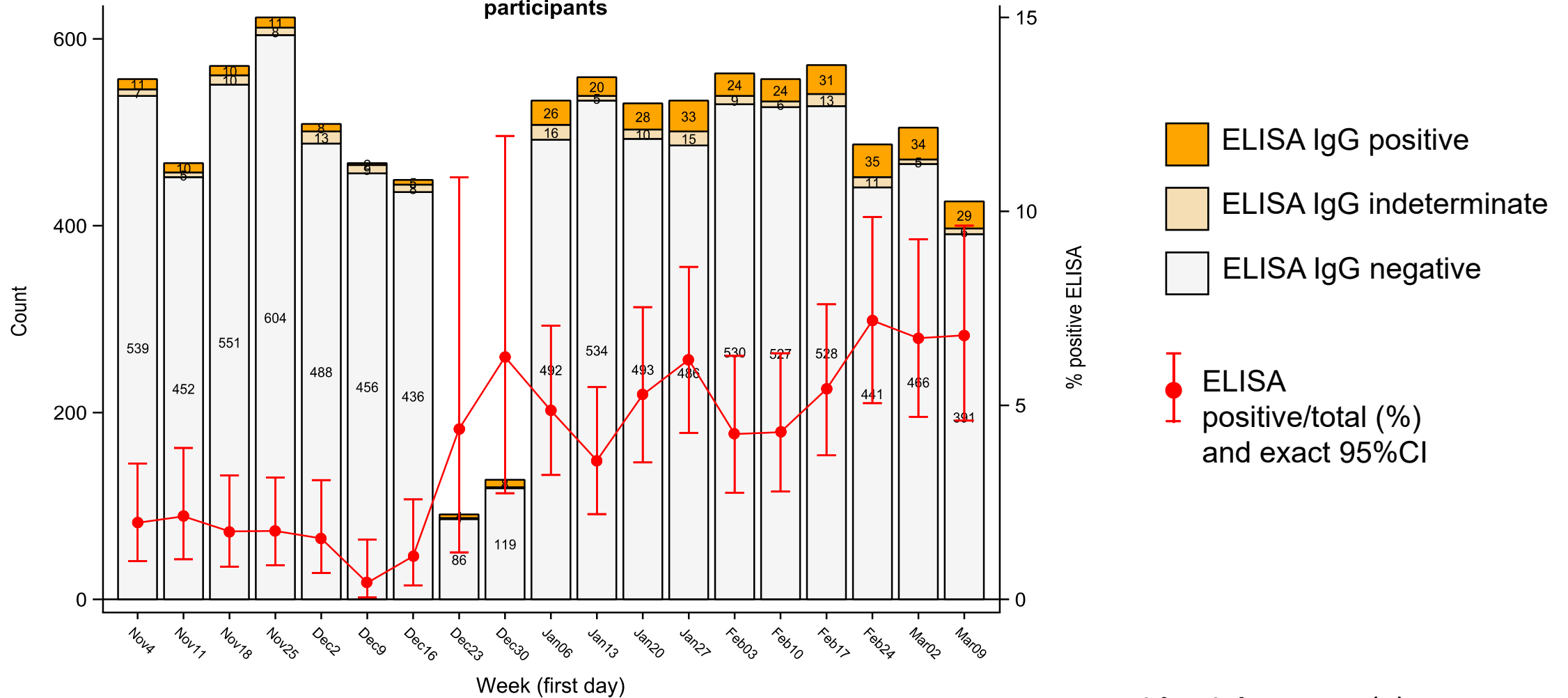
Profil	n	Wuhan	Sud-Africain	Delta	Omicron
NoVac, NoDiag	94	15% (8%-24%)	3% (1%-9%)	3% (1%-9%)	1% (0%-6%)
1Vac, NoDiag	55	25% (15%-39%)	4% (0%-13%)	18% (9%-31%)	2% (0%-10%)
2or3Vac, NoDiag	347	71% (66%-75%)	14% (11%-18%)	45% (39%-50%)	2% (1%-4%)
NoVac, 1Diag	219	28% (22%-35%)	6% (4%-10%)	14% (10%-19%)	2% (1%-5%)
NoVac, 2Diag	16	13% (2%-38%)	0% (0%-21%)	13% (2%-38%)	0% (0%-21%)
1or2Vac->Diag	33	55% (36%-72%)	12% (3%-28%)	33% (18%-52%)	6% (1%-20%)
Diag->1Vac	156	86% (80%-91%)	58% (50%-66%)	79% (72%-85%)	22% (16%-30%)
Diag->2or3Vac	116	85% (77%-91%)	51% (41%-60%)	76% (67%-83%)	21% (14%-29%)

Analyses sur la biobanque pré-pandémique de CONSTANCES

- Objectifs:
 - Evaluer le statut sérologique pré-pandémique
 - Identifier des infections non détectées à l'aide de la sérologie
 - Caractériser les circonstances d'une potentielle exposition
- Matériel et Méthodes:
 - 9144 prélèvements en biobanque entre 1 novembre 2019 et 16 mars 2020
 - Puis 4704 prélèvements en biobanque de septembre et octobre 2019
- Financé par ANR-PIA-COHO, INSERM et SPF

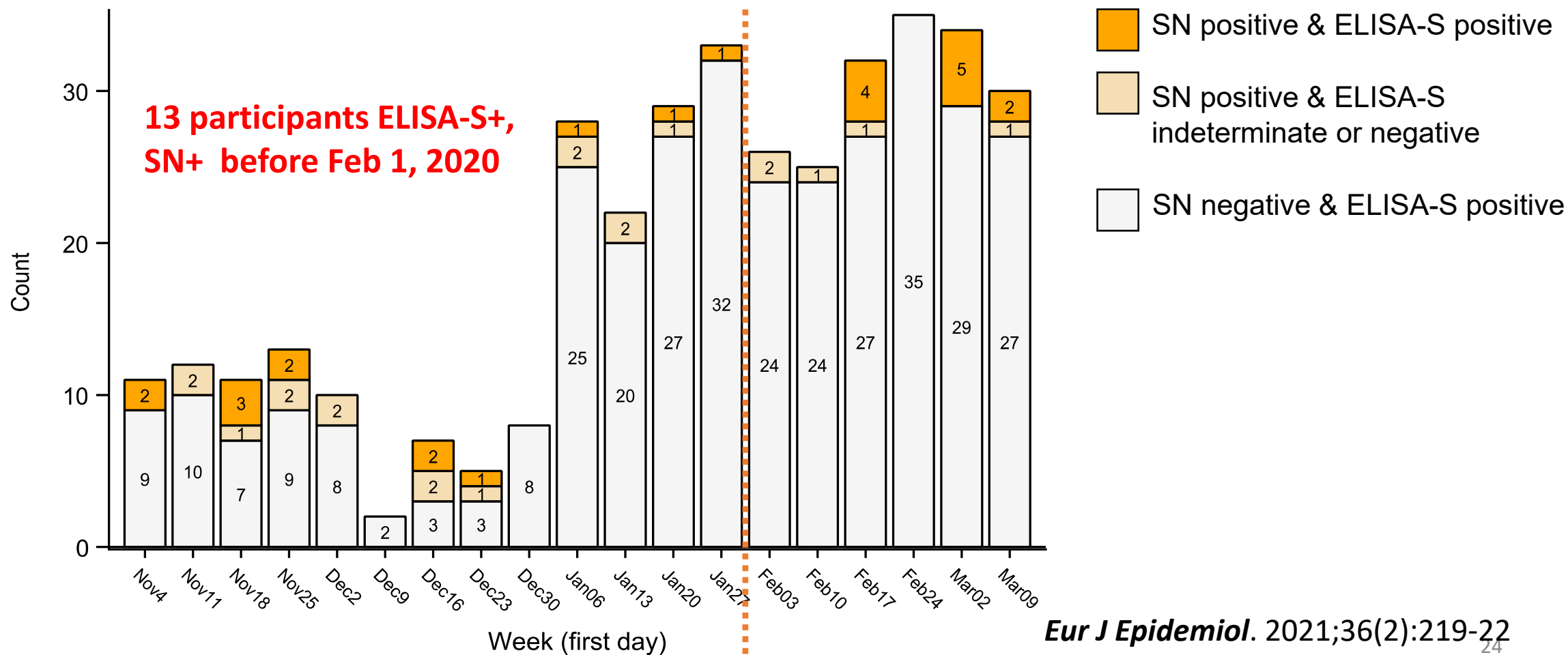
Resultats: 353 (3,9%) ELISA-S positifs

Constances - ELISA serological results
Nov 4, 2019 to Mar 16, 2020 - 9144 participants



44 (0,48%) Positifs en neutralisation

Constances - positive serological results
 Nov 4, 2019 to Mar 16, 2020 - 9144 participants



Investigation (SPF)

- Participant #8
 - Voyage en Chine entre Oct 17 and Dec 9
 - ..pas à Wuhan (>400 kms)
 - Pas de symptômes
 - Dec 19: ELISA-S 1.53, SN 160, ELISA-NP 3.79 (positif)
 - A eu une sérologie de suivi en juillet 2020, ELISA-S 2.58, SN 10, ELISA-NP 4.94

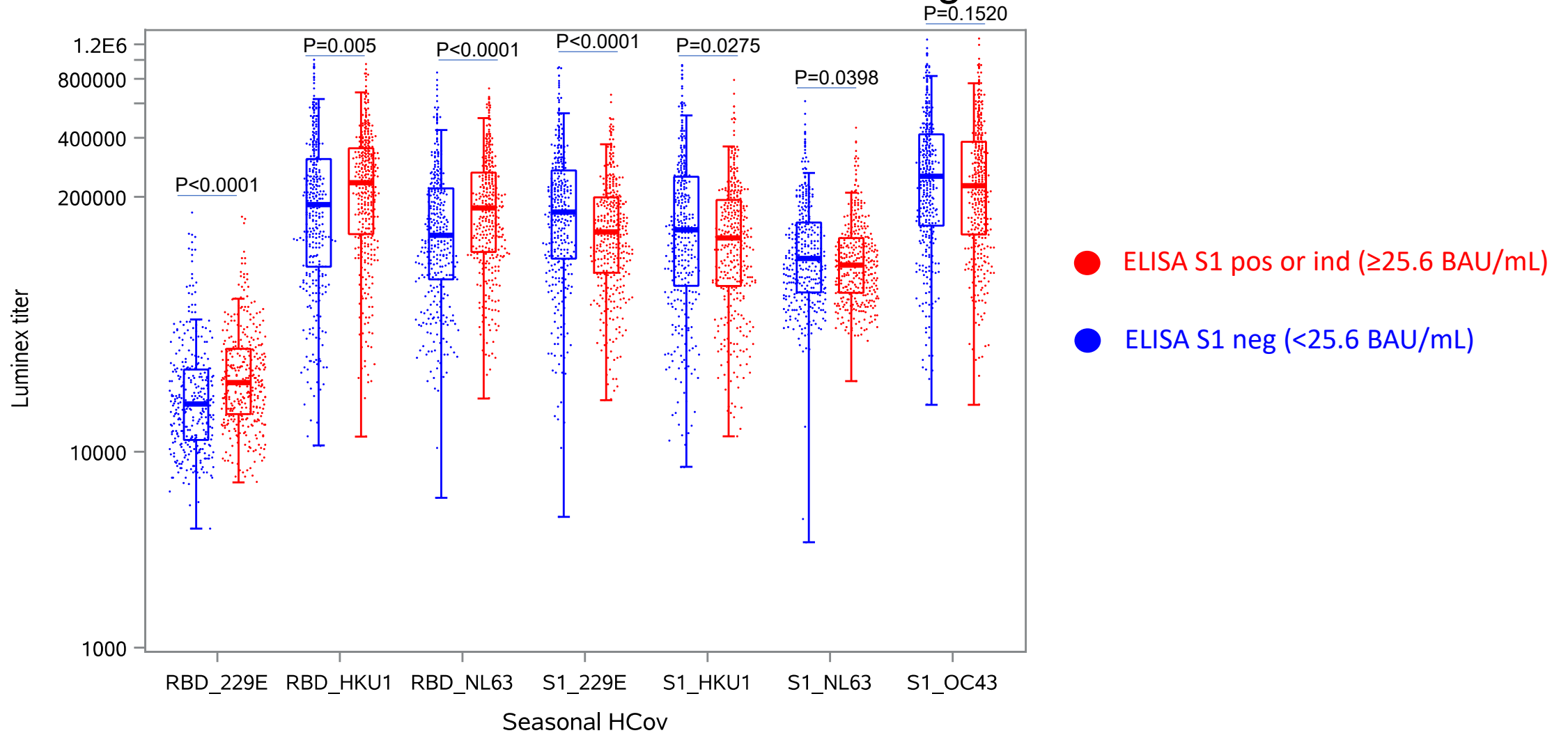


Analyse des sérums CONSTANCES collectés en **Sept-Oct 2019**-n=4704
 Sérologie anti-SARS-CoV-2 – 245 (5,2%) positifs en ELISA – 5 (0,1%)
 positifs en neutralisation.

ELISA-S1	SN	Spike_Lc	NCP-C_Lc	RBD_Lc	RBD_Beckman	n	%
Neg						4355	92.58%
Int	<40	Neg	Neg	Neg	Neg	98	2.08%
Int	<40	Neg	Neg	Pos	Neg	3	0.06%
Int	<40	Neg	Neg	Pos	Pos	1	0.02%
Int	<40	Neg	Pos	Neg	Neg	2	0.04%
Pos	<40	Neg	Neg	Neg	Neg	217	4.61%
Pos	<40	Neg	Neg	Pos	Neg	5	0.11%
Pos	<40	Neg	Neg	Pos	Pos	3	0.06%
Pos	<40	Neg	Pos	Neg	Neg	11	0.23%
Pos	<40	Pos	Neg	Neg	Neg	1	0.02%
Pos	<40	Pos	Neg	Pos	Neg	1	0.02%
Pos	<40	Pos	Neg	Pos	Pos	2	0.04%
Pos	40	Neg	Neg	Neg	Neg	4	0.09%
Pos	40	Pos	Neg	Pos	Pos	1	0.02%

H, 37 ans, Lille
 10 octobre 2019

Association entre ELISA S SARS-CoV-2 et sérologie aux coronavirus saisonniers



Coefficients de corrélation de Spearman, N = 675							
Proba > r sous H0: Rho=0							
	RBD_229E_L	RBD_NL63_L	RBD_HKU1_L	S1_229E_L	S1_NL63_L	S1_HKU1_L	S1_OC43_L
_ELISAS1q	0.16093	0.16038	0.12539	-0.13610	-0.06881	-0.06080	-0.00632
ELISA S1 (BAU/mL)	<0.0001	<0.0001	0.0011	0.0004	0.0740	0.1145	0.8698

Conclusion

- Le titre ELISA-S anti-SARS-CoV-2 est associé positivement aux titres et positivité RBD (229E, NL63, HKU1), alors qu'il existe une tendance plutôt négative avec Spike (229E, NL63, HKU1, OC43)
- Pas d'association entre sérologie saisonnière et Neutralisation au SARS-CoV-2

Au 1^{er} novembre 2022....25 publications

- Facteurs associés à la persistance des symptômes : *Jama Intern Med* 2022 182(1):19-25 *Lancet Reg Health – Eur.* 2022 Jun;17:100363 ; *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5(11):e2240985
 - Projet COPER (étude cas-témoin visant à identifier les facteurs immuno-inflammatoires associés à des syndromes post-COVID) – collaboration avec JD Lelièvre
- Santé mentale et infection chez l'enfant : *Journal of Family Research* 2021; 1–32 ; *Population et Sociétés.* January 2020 N° 585 ; *Sci Rep* 2021 11(1):22373 ; *Pediatr Res.* 2022:1-8 ; *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022;1-10
- Facteurs et comportements nutritionnels : *Am J Clin Nutr.* 2021 Apr 6;113(4):924-938 ; *J Intern Med* 290(6):1268-1271 ; *BMC Medecine* 2021 19(1):290 ; *Appetite.* 2022 Apr 1;171:105885 ; *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 28;19(19):12370
- Environnement professionnel et risque d'infection : *Occup Environ Med* 2022 Sep 20;79(11):782-9
- Comparaisons populations spécifiques : *Open Forum Infec Dis* 2022. Apr 12;9(7):ofac188.
- « Relations » à la pandémie : *Revue Française de Sociologie.* 2021/3.4; 413-450
- 6 travaux soumis
- 4 publications dans le cadre de consortium

Remerciements

Les participants des cohortes !

Nathalie Bajos, Fabrice Carrat, Pierre-Yves Ancel, Marie-Aline Charles, Florence Jusot, Claude Martin, Laurence Meyer, Ariane Pailhé, Alexandra Rouquette, Gianluca Severi, Alexis Spire, Mathilde Touvier, Marie Zins (**SAPRIS questionnaires**).

Fabrice Carrat, Pierre-Yves Ancel, Marie-Aline Charles, Gianluca Severi, Mathilde Touvier, Marie Zins (SAPRIS-SERO investigators).

Sofiane Kab, Adeline Renuy, Stephane Le-Got, Celine Ribet, Emmanuel Wiernik, Marcel Goldberg, Mireille Pellicer, Marie Zins (**Constances cohort**).

Fanny Artaud, Pascale Gerbouin-Rérolle, Mélody Enguix, Camille Laplanche, Roselyn Gomes-Rima, Lyan Hoang, Emmanuelle Correia, Alpha Amadou Barry, Nadège Senina, Gianluca Severi (**E3N-E4N cohort**)

Julien Allegre, Fabien Szabo de Edelenyi, Nathalie Druesne-Pecollo, Younes Essedik, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux, Mathilde Touvier (**NutriNet-Santé cohort**)

Marie-Aline Charles, Pierre-Yves Ancel, Valérie Benhammou, Anass Ritmi, Laetitia Marchand, Cecile Zaros, Elodie Lordmi, Adriana Candea, Sophie de Visme, Thierry Simeon, Xavier Thierry, Bertrand Geay, Marie-Noelle Dufourg, Karen Milcent (**Epipage2 and Elfe child cohorts**)

Delphine Rahib, Nathalie Lydie (**Santé Publique France**)

Clovis Lusivika-Nzinga, Gregory Pannetier, Nathanael Lapidus, Isabelle Goderel, Céline Dorival, Jérôme Nicol, Olivier Robineau, Fabrice Carrat (**IPLESP – methodology and coordinating data center**)

Hélène Blanché, Jean-Marc Sébaoun, Jean-Christophe Beaudoin, Laetitia Gressin, Valérie Morel, Ouissam Ouili, Jean-François Deleuze (**CEPH-Biobank**)

Laetitia Ninove, Stéphane Priet, Paola Mariela Saba Villarroel, Toscane Fourié, Souand Mohamed Ali, Abdenour Amroun, Morgan Seston, Nazli Ayhan, Boris Pastorino, Xavier de Lamballerie (**Unité des Virus Emergents**)

Cindy Lai, Liza Belhadji, Hélène Esperou, Sandrine Couffin-Cadiergues (**PRC Inserm**)

Jean-Marie Gagliolo, Rémy Slama (**Institut de Santé Publique**)

FINANCEMENTS: ANR-Flash COVID, FRM, ANR-PIA-COHO, MESRI, CAPNET, Inserm, SPF