RESEARCH LUXEMBOURG CORONA GLOSSARY

Recherche Luxembourg

COVID-19 Task Force WP6

Projections statistiques sur la pandémie

Luxembourg, le 29 mai 2020

Auteurs:

Msc Daniele Proverbio¹
Prof. Dr Christophe Ley²
Ing. dipl. M.B.A. Pierre Mangers³

¹ Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Université du Luxembourg

² Department of Applied Mathematics, Computer Science and Statistics, Université de Gand

³ MANGHINI Consulting – beyond advisory.

Table des matières

1. INTRODUCTION	4
,	
2. PANDÉMIE DE CORONAVIRUS	4
AGENT	
APLATIR LA COURBE	
ASYMPTOMATIQUE	
CERTIFICAT (OU PASSEPORT) D'IMMUNITE	
CONTAGIEUX	
CONTACTS (SUIVI DES)	
CORONAVIRUS	
COURBES DES INFECTIONS	
COVID-19	
DESINFECTANTS	
DISTANCIATION SOCIALE	
INTERVALLE SERIEL	
ISOLEMENT	
MASQUES	
MUTATION	
PERIODE D'INCUBATION	
QUARANTAINE	
R,R_0,R_T,R_{EFF}	8
SARS-CoV-2	
SUPERSPREADING-EVENTS	
SURDISPERSION (« OVERDISPERSON »)	
TAUX DE LETALITE/MORTALITE	g
TAUX D'INCIDENCE	g
3. RECHERCHE SCIENTIFIQUE	o
5. KLOHEKOHE SCIENTII IQUE	······································
CONFIANCE (DEGRE DE)	10
CORRELATION ET CAUSALITE	
CROISSANCE EXPONENTIELLE	
ÉPIDEMIOLOGIE	
ESSAIS CLINIQUES	
ÉTUDE OBSERVATIONNELLE	
ÉVALUATION PAR LES PAIRS « PEER REVIEW »	
EXPERIENCE CONTROLEE	
EXPERT(E)	
INCERTITUDE	
INTERVALLE DE CONFIANCE	
METHODE SCIENTIFIQUE	
MODELE	
MODELES MATHEMATIQUES	
PUBLICATION PRELIMINAIRE « PREPRINT »	
RESEAU	
STATISTIQUE DE TEST	
OTATIOTIQUE DE TEOT	

SYSTEME COMPLEXE	15
4 CHIETCHÉC À LA CANTÉ	4.0
4. SUJETS LIÉS À LA SANTÉ	<u>16</u>
AEROSOLS	16
Antibiotiques	16
ANTICORPS	16
ANTIGENES	16
APPLICATIONS	
CHARGE VIRALE	17
COMORBIDITE	17
DOSE VIRALE	17
ENDEMIE	17
ÉPIDEMIE	17
ÉQUIPEMENT DE PROTECTION PERSONNELLE	
FLAMBEE	
GOUTTELETTE	
IMMUNITE COLLECTIVE	
IMMUNITE	
MALADIE INFECTIEUSE	
MEDICAMENTS APPROUVES	18
PANDEMIE	
Prevalence	
PROPAGATION / TRANSMISSION COMMUNAUTAIRE	_
RESPIRATEUR	
SEQUENCAGE	
TEST DE DETECTION DES ANTIGENES	
TEST PCR	
TEST SEROLOGIQUE	
VACCIN	
VIRULENCE	
VIRUS	

1. INTRODUCTION

Dans le domaine scientifique, la compréhension d'une terminologie spécifique est indispensable pour permettre une communication efficace. Ce document comprend un glossaire pratique des termes utilisés pour décrire la maladie à coronavirus 2019 (ci-après dénommée « COVID-19 » ou « pandémie ») causée par le virus SARS-CoV-2 et les travaux des chercheurs qui étudient la maladie.

Les auteurs tiennent à souligner l'importance que revêt la recherche scientifique dans la situation actuelle. L'étude d'un nouveau virus nécessite des collaborations interdisciplinaires entre un grand nombre de scientifiques afin de décoder la nature du virus, et de comprendre la pandémie et son impact sur les différents secteurs de notre société. Chaque domaine d'expertise joue un rôle spécifique. Les adeptes de l'universalisme évaluent la pandémie à l'échelon mondial lorsqu'elle se déclare afin de brosser un tableau général de la maladie et d'identifier les connaissances spécialisées connexes nécessaires pour la maîtriser. Des spécialistes interviennent pour mettre à profit leur expertise approfondie en la matière. Il est crucial de s'appuyer sur ces deux catégories de professionnels pour communiquer sur les différents aspects de la pandémie. C'est pourquoi le glossaire suivant couvre de très nombreux domaines scientifiques, avec des termes en rapport avec la COVID-19 et des sujets liés à la santé, mais aussi aux mathématiques, à la modélisation et à la recherche en général.

2. PANDÉMIE DE CORONAVIRUS

Agent

Au sens le plus large du terme, un agent désigne ce qui « fait » quelque chose (du latin « ago», qui signifie « je fais »). Plus précisément, les agents biologiques ou infectieux sont des micro-organismes, des virus et des parasites de l'homme qui peuvent provoquer une infection ou une allergie, ou être toxiques.

Aplatir la courbe

Ralentir la propagation du virus afin de réduire le pic de cas [voir « courbe des infections » p. 5] et la pression sur les hôpitaux et les infrastructures. Le confinement équivaut donc à « assener un coup de marteau » afin d'infléchir la courbe. Les mesures non pharmaceutiques, telles que la distanciation sociale favorisée par la fermeture des écoles, la limitation des contacts et le port de masques faciaux contribuent à réduire le taux d'incidence [voir taux d'incidence p.9] de la maladie.

Asymptomatique

Une personne qui a contracté le virus, mais qui ne ressent et ne présente aucun symptôme (signes objectifs ou subjectifs). Les personnes qui ressentent des symptômes légers (par exemple, légère fièvre, toux) ne sont pas asymptomatiques, mais symptomatiques (même si leur état n'est pas grave). On estime que les personnes asymptomatiques sont contagieuses et qu'elles peuvent donc contribuer à la propagation rapide de la maladie.

Certificat (ou passeport) d'immunité

Un certificat indiquant qu'une personne a contracté la maladie, qu'elle a été testée à l'aide d'un test sérologique [voir p. 19] et qu'elle a développé une immunité [voir p. 17]. Cependant, des problèmes scientifiques sont associés aux statistiques de test [voir p. 15] et au concept même de l'immunité. Des questions juridiques et éthiques font également actuellement l'objet d'un débat.

Contagieux

L'état dans lequel on peut transmettre une maladie à une autre personne, de façon directe ou indirecte, après avoir été infecté (synonyme d'« infectieux »). Les agents pathogènes sont classés en fonction de leur contagiosité et de leur virulence [voir p. 19].

Contacts (suivi des)

Identifier les individus qui ont été en contact avec une personne contaminée et les informer qu'ils ont peut-être été exposés au virus. Le suivi des contacts peut se faire manuellement à l'aide de questionnaires ou automatiquement, au moyen de technologies plus ou moins invasives, comme la technologie Bluetooth, afin d'enregistrer les contacts proches de propriétaires de smartphones. On estime qu'il s'agit là d'un atout majeur pour contrôler la propagation de la maladie. Dans de nombreux pays, les autorités sont en train d'essayer de trouver le meilleur compromis entre la protection de la vie privée et les effets positifs en termes d'enrayement de l'épidémie.

Le « traçage de proximité » est un concept un peu différent du suivi des contacts. Ce protocole automatique a été proposé pour identifier non pas les contacts proches (les personnes avec lesquelles un individu a eu une interaction sociale telle qu'une conversation), mais les personnes qui se sont retrouvées à proximité d'un individu contaminé durant leurs déplacements (p.ex. lors d'une promenade).

Coronavirus

Les coronavirus sont un groupe de virus à ARN qui affectent les mammifères et les oiseaux. Ils doivent leur nom aux protubérances pointues qui émanent de leur surface et qui ressemblent à une *corona* (le mot latin pour « couronne ») lorsqu'on les observe au microscope électronique. Il existe de nombreux types de coronavirus. Certains d'entre eux n'affectent que les animaux (du moins pour l'instant) et d'autres provoquent le rhume commun. Un autre type de coronavirus (le SARS-CoV-1) était à l'origine de l'épidémie de SARS en 2002-2003.

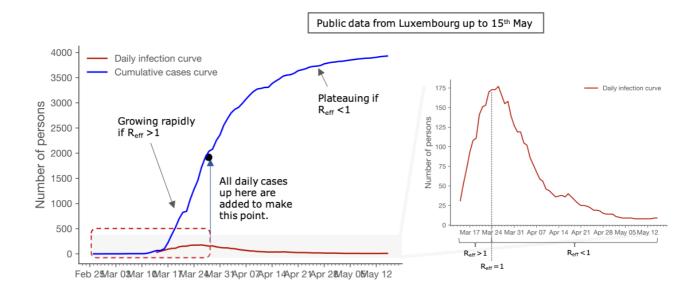
Courbes des infections

Tous les jours, de nouvelles infections (cas positifs) sont recensées. Ces nouvelles infections peuvent être représentées sous forme de différentes manières graphiques. La courbe des nouvelles infections quotidiennes permet de représenter le nombre de nouveaux cas en fonction du temps. Si le nombre de nouvelles infections reste constant, cette courbe prend une trajectoire horizontale. Si le nombre de nouvelles infections diminue, cette courbe diminue également.

Par contre, la courbe cumulée additionne tous les cas survenus jusqu'à présent et reflète le nombre total de cas confirmés. Si le nombre de nouveau cas detectés diminue, cette courbe s'aplatit. La formulation de l'objectif « aplatir la courbe » y fait également référence [voir aplatir la courbe p.4].

Dans les épidémies non contrôlées, la courbe des nouveau cas quotidiens est ascendante. Si des solutions pharmaceutiques (par exemple, des vaccins) ou non pharmaceutiques (p.ex. distancement social) sont mises en œuvre ou si l'immunité collective [voir immunité p.17] est acquise, la courbe peut atteindre un point culminant et décroître (épidémie contrôlée). Lorsqu'une courbe des nouvelles infections quotidiennes tend vers zéro, cela signifie que l'épidémie est proche de l'éradication si les mêmes mesures sont maintenues.

La courbe peut croître et décroître plus ou moins rapidement, selon le taux de contagion du virus et l'efficacité des mesures suppressives (comme c'est le cas dans les différents pays).



COVID-19

Il s'agit du nom de la maladie causée par le nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. Cet acronyme est l'abréviation de « Coronavirus Disease 2019 ».

Désinfectants

Produits chimiques qui éliminent les virus et autres microbes et qui sont destinés à être utilisés sur des objets inanimés (les surfaces, les poignées de porte, etc.). Ils peuvent être toxiques et dangereux, et ne doivent pas être ingérés ou inhalés. D'autres désinfectants sont destinés à nettoyer la peau ou des blessures. Il ne doivent également pas être ingérés ou inhalés.

Distanciation sociale

La mesure de sécurité consistant à se tenir à une distance minimale comprise entre un et deux mètres les uns des autres [voir « gouttelette » p. 17] et à éviter les grands rassemblements. On utilise également le terme – peut-être plus pertinent – de « distanciation physique ». Elle a pour objectif d'enrayer la propagation de la maladie et d'aplatir la courbe.

Intervalle sériel

La période moyenne entre deux transmissions dans une chaîne d'infection (la personne A infecte la personne B, qui infecte ensuite la personne C). Pour la COVID-19, on estime cet intervalle à environ quatre jours.

Isolement

Séparer les personnes malades atteintes d'une maladie contagieuse de celles qui ne le sont pas (synonyme de « quarantaine »).

Masques

Il existe différents types de masques faciaux, qui sont associés à des objectifs et une efficacité variables.

N95 (masque filtrant jetable): équipement de protection personnelle qui protège le porteur contre les gouttelettes et les agents infectieux diffusés par voie aérienne. Ces masques répondent à différentes normes (en Europe FFP [filtering facepiece, littéralement « pièce faciale filtrante »], FFP1, FFP2, FFP3) en ce qui concerne la capacité de filtrage. Ils empêchent également la contamination des surfaces environnantes en retenant les fluides du porteur. Les masques FFP2 et FFP3 sont recommandés contre la COVID-19.

Masque chirurgical: dispositif médical jetable qui protège contre les agents infectieux transmis par des gouttelettes, mais pas contre les agents infectieux véhiculés par voie aérienne [voir « aérosols » p. 16]. Ces masques empêchent la contamination des surfaces environnantes, en retenant les fluides du porteur. Les personnes qui portent les masques correctement (voir les directives du gouvernement) se protègent et protègent les autres, ce qui aide la population dans son ensemble. Les masques chirurgicaux sont distribués par le gouvernement luxembourgeois.

Masques-barrières: leurs caractéristiques sont moins ambitieuses que celles des masques évoqués ci-dessus. Ils ont pour objectif d'empêcher la contamination des surfaces environnantes, protégeant ainsi les autres individus des émissions du porteur. Les différents tissus ont des capacités de filtrage différentes.

Mutation

Petits changements dans le code génétique d'un organisme. Les mutations se produisent quotidiennement de façon naturelle dans tous les organismes et la plupart n'ont que peu d'effets tangibles.

Les virus peuvent muter pour former de nouvelles souches que notre système immunitaire ne reconnaît plus et devenir ainsi dangereux. Des mutations mineures peuvent modifier les parties d'un virus contre lesquelles nous sommes immunisés, rendant notre immunité [voir p. 16] moins efficace, voire totalement inefficace. C'est pourquoi il faut se vacciner contre la grippe chaque année. Cette même observation a été faite pour la COVID-19, ce qui a contribué à remettre en question l'immunité acquise à long terme. Le séquençage [voir p. 18] du génome du virus permet aux virologues de reconstituer l'historique des mutations du virus. Étant donné que les mutations se produisent par hasard, plus un virus se reproduit souvent à l'intérieur d'un hôte, plus il est probable qu'une mutation dangereuse se produise. Ainsi, enrayer la propagation de la maladie, et diminuer le nombre d'hôtes infectés contribuent également à réduire la probabilité qu'une mutation dangereuse se produise.

Période d'incubation

Dans une infection virale, un certain temps s'écoule entre la contraction du virus (l'exposition) et le développement de symptômes. Pour la COVID-19, la période d'incubation est située entre 2 et 14 jours, avec une médiane de 5,2 jours [voir « intervalle de confiance » p. 12]. Une

personne peut être contagieuse pendant une partie de la période d'incubation. Pour COVID-19, de nombreuses personnes ne développent pas de symptômes, mais deviennent quand même infectieuses après la période d'incubation.

Quarantaine

Tenir une personne malade à l'écart des autres (synonyme d'« isolement »). Le terme « quarantaine » est un terme plus formel qui est parfois utilisé par les autorités publiques.

R, R₀, R_t, R_{eff}

Ce sont des indicateurs utilisés pour quantifier l'évolution d'une épidémie de façon concise. En outre, ils permettent de comparer la progression de l'épidémie entre les pays de façon plus quantitative que par la simple analyse de la pente des courbes des infections. Tous les « R » sont étroitement liés les uns aux autres.

R : notation abrégée pour R_t et R_{eff}. Valeur souvent utilisée par la presse.

 R_0 : le « taux de reproduction de base » reflète le nombre moyen de personnes que chaque individu infecté contaminera si aucune mesure n'est prise et toute la population serait susceptible pour une infection. Le « 0 » fait référence au « temps zéro », au début de l'épidémie. Il s'agit d'un chiffre fixe spécifique à la maladie qui permet de comparer la virulence et la contagiosité. Pour la COVID-19, ce taux se situerait entre 2,2 et 4,2, soit à un niveau supérieur à celui de la grippe (R_0 entre 0,9 et 2,1) et à un niveau proche de celui du SARS (R_0 entre 2 et 3,5), mais inférieur à celui de la rougeole (R_0 entre 12 et 18).

 R_t : à mesure que l'épidémie évolue et que des mesures sont prises, le « taux de reproduction » peut varier dans le temps. Ainsi, dès la première valeur R_0 , l'indice évolue dans le temps, en suivant la courbe des infections. À cet égard, le R_0 est la valeur maximale du R_t . La distanciation sociale et d'autres mesures non pharmaceutiques se sont avérées efficaces pour réduire le R_t . Cependant, lever les mesures pourrait produire l'effet inverse.

 R_{eff} : le « taux de reproduction effectif » reflète le nombre moyen de personnes que chaque individu infecté contaminera pendant l'épidémie. Il évolue de la même manière que le R_{t} . La seule différence entre les deux taux est que le R_{eff} est calculé en fonction du nombre réel de personnes susceptibles, alors que le R_{t} part de l'hypothèse que 100 % de la population est susceptible. Par exemple, une personne qui vit isolée dans un endroit reculé ne peut pas vraiment être considérée comme susceptible. De même, un vaccin permettrait de réduire le nombre de personnes susceptibles. Au début de la pandémie, le R_{t} équivaut au R_{eff} .

Sur le plan méthodologique, le R_t est généralement estimé à partir de modèles fondés sur des principes, tels que le rapport entre le taux de maladie et le taux de guérison, tandis que le R_{eff} provient de modèles basés sur des données [voir « modèles » p. 13]. Intuitivement, le R_{eff} est proportionnel au nombre de nouveaux cas du jour concerné divisé par le nombre de nouveaux cas d'il y a environ quatre jours (quatre jours étant l'intervalle sériel [voir intervalle sériel p.7] de la COVID-19).

Le R_{eff} est utilisé comme « thermomètre » de l'épidémie : lorsque le R_{eff} < 1, la courbe des infections décroît, lorsque le R_{eff} = 1, elle reste stable et lorsque le R_{eff} > 1, la courbe augmente de plus en plus rapide que R_{eff} est élevé. Pour l'analyse des risques, le R_{eff} est utilisé ensemble avec d'autres indicateurs.

SARS-CoV-2

Le nom du nouveau coronavirus qui provoque la maladie COVID-19 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère).

Superspreading-Events

Lorsque certaines personnes provoquent un nombre anormalement élevé de cas secondaires (infections), on parle d'évènements à très grande diffusion. Vous pouvez participer à des événements de masse tels que des concerts ou des cérémonies religieuses. Le super-spread est mesuré par la surdispersion.

Surdispersion (« Overdisperson »)

Plus grande variance dans une série d'observations que ce à quoi on pourrait s'attendre en supposant une distribution normale. Statistiquement parlant, la surdispersion mesure les événements de sur-propagation dans une population.

Taux de létalité/mortalité

Taux de létalité (familièrement taux de mortalité, angl. Case Fatality Rate - CFR) : le nombre total de décès recensés causés par une maladie définie divisé par le nombre total de cas positifs confirmés (par test PCR). Dans des situations qui évoluent rapidement comme la pandémie de COVID-19, ce taux surestime le risque de décès d'une personne infectée.

Le taux de létalité n'est pas constant, mais évolue en fonction du contexte, surtout au début de l'épidémie. En effet, il diffère selon le lieu, les groupes d'âge et les comorbidités associées. Il est utilisé pour quantifier la gravité de l'épidémie.

Selon les estimations actuelles, le taux de létalité de la COVID-19 (qui se situe entre 0,5 et 15 %) est inférieur à celui du MERS (34%), mais supérieur à celui d'une grippe saisonnière (qui s'élève à environ 0,1 %). Certains scientifiques emploient également le terme « virulence » comme synonyme de taux de létalité.

Taux de létalité d'infection (angl. infection fatality rate - IFR): le nombre total de décès divisé par le nombre total d'infections pour une maladie définie (y inclus ceux qui ne sont pas recensés ou ne sont pas détectés par des tests). Pour des raisons pratiques, les deux chiffres sont difficiles à estimer. Par exemple, il n'est pas toujours clair si une personne est morte à cause de COVID-19 ou à cause de comorbidités [voir comorbidités p.17]. Le nombre total de décès dépendent également des capacités de test. Ainsi, le véritable taux de létalité d'infection de la COVID-19 n'est pas encore connu. Lorsqu'il est estimé correctement, il permet d'évaluer le risque de décès individuel lié à la COVID-19.

Surmortalité: en raison de l'incertitude liée au taux de létalité d'infection, les scientifiques et les statisticiens préfèrent calculer la surmortalité. Elle représente la différence entre le taux de mortalité mensuel comparé sur une base annuelle (décès indépendants de la cause, correspondant à toutes les personnes enterrées dans des cimetières), souvent pour chaque groupe d'âge. Au Luxembourg, par exemple, le <u>Statec</u> a estimé la surmortalité à 15,3 % pendant la deuxième moitié de mars 2020.

Taux d'incidence

Le taux d'incidence est une mesure de la fréquence à laquelle un événement donné, tel qu'une maladie ou un accident, se produit au cours d'une période déterminée. Le taux d'incidence ou l'« incidence » rapporte le nombre de nouveaux cas d'une maladie observés pendant une période donnée à la population qui risque de contracter la maladie.

3. RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Confiance (degré de)

Les énoncés et les interprétations des résultats de recherche sont associées à divers degrés de confiance. Affirmer qu'elles sont hypothétiques, communément admises ou certaines est une question de nuances (sur base des connaissances actuelles).

À partir d'études d'observation, les chercheurs émettent des hypothèses (provisoires, à confirmer, au degré de confiance faible). Si ces hypothèses s'avèrent correctes après des expériences contrôlées, un énoncé est considéré comme valable.

Cependant, dans les systèmes complexes [voir systèmes complexes p.15], il est difficile de mener des expériences contrôlées propres et les méthodes statistiques sont appliquées avec leurs incertitudes [voir p. 12]. Ainsi, une conclusion peut être « probable », « fortement probable » ou « à discuter ».

Lorsque l'on cherche les causes [voir ci-dessous] d'un résultat observé, le processus est parfois similaire à celui d'un procès, où un « coupable » est présumé innocent jusqu'à preuve du contraire. Il faut donc un consensus parmi les experts pour évaluer le degré de confiance dans l'hypothèse selon laquelle un élément déterminé est la cause d'un phénomène. Ce consensus peut changer avec le temps lorsque de nouvelles preuves sont mises au jour.

Corrélation et causalité

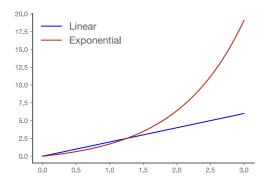
Causalité : quand une chose en provoque une autre. Les quilles tombent parce que des boules de bowling les percutent. La grippe est causée par un virus.

Corrélation: lorsque deux phénomènes évoluent de façon similaire dans le temps. Souvent, les corrélations sont les premiers indices pour rechercher une causalité, mais elles ne l'impliquent pas. Les deux phénomènes ont souvent une cause commune. Voici l'exemple d'une corrélation: les hommes qui perdent leurs cheveux paient plus d'impôts. Dans ce cas, il n'y a pas de causalité, mais une cause commune. La carrière professionnelle progresse avec l'âge. Plus les revenus sont importants, plus les impôts sont élevés, et plus les personnes sont âgées, plus la probabilité de perte de cheveux est élevée. Il existe de nombreux exemples de corrélations erronées et la méthode scientifique [voir p. 12] constitue un moyen efficace de vérifier si elles sont correctes ou fausses.

Croissance exponentielle

Les tendances linéaires sont intuitives : le résultat de demain est directement proportionnel au résultat d'aujourd'hui. Exemple : si chaque jour, je rencontre une personne, demain j'en aurai rencontré deux, et dans une semaine, j'en aurai rencontré sept.

Une croissance exponentielle est différente : elle reste silencieuse lorsque le nombre de cas est faible, puis elle augmente de façon rapide et massive. Exemple : si chaque jour, j'infecte deux personnes, et que celles-ci infectent à leur tour deux personnes et ainsi de suite, dans une semaine, il y aura $2^7 = 128$ personnes infectées. C'est caractéristique de la transmission au sein des réseaux [voir p. 14]. Pour cette raison, une croissance exponentielle est extrêmement dangereuse lorsqu'elle se rapporte à une maladie et doit être gérée par des modèles plutôt que de façon intuitive.



Épidémiologie

Discipline scientifique qui étudie la répartition (qui, quand et où), les évolutions et les déterminants (causes et facteurs) en matière de santé et de maladie dans des populations déterminées. Elle informe également sur la manière dont une maladie peut être contrôlée et la façon dont elle peut affecter la société en termes de conséquences sanitaires et de coûts socio-économiques. La virologie (qui se concentre sur les aspects biologiques des virus) et l'épidémiologie mathématique (pour comprendre les schémas et l'évolution d'une épidémie à l'aide de modèles mathématiques [voir p. 13]) sont des disciplines étroitement liées.

Essais cliniques

Tests réalisés sur l'homme pour examiner si un médicament, un traitement ou un vaccin est efficace. Ils sont organisés en étapes progressives très contrôlées et sont menés d'abord auprès de groupes de très petite taille, puis auprès de grands groupes de personnes pour en déterminer l'efficacité et l'innocuité. Ils correspondent à des expériences contrôlées [voir cidessous].

Étude observationnelle

Les études observationnelles reposent généralement sur des observations réelles, des questionnaires et/ou des données médicales existantes. Elles sont utiles pour formuler des hypothèses ou pour tirer des conclusions provisoires qui aboutissent parfois à des essais cliniques.

Évaluation par les pairs « peer review »

Il s'agit d'un processus que les revues scientifiques renommées suivent avant la publication officielle des résultats d'une étude scientifique. Un groupe formé de scientifiques indépendants qui n'ont pas participé aux travaux de recherche vérifie l'article qui présente les résultats. Il contribue à vérifier que les méthodes, les données et les conclusions sont solides, et les éditeurs peuvent demander des changements sur la base de leurs commentaires. Ce processus d'examen par les pairs permet de garantir la validité et l' exactitude des données. Toutefois, il peut avoir pour conséquence que certaines découvertes ne soient rendues publiques qu'après un certain temps (des semaines ou des mois, voire des années).

Expérience contrôlée

Une expérience dans laquelle tous les facteurs restent constants, à l'exception d'une variable. Ce facteur à tester est généralement comparé à des groupes de contrôle au sein desquels toutes les autres variables demeurent inchangées. De cette façon, une hypothèse peut être vérifiée [voir « méthode scientifique » p. 12]. Les expériences contrôlées diffèrent des études d'observation [voir étude observationelle ci-dessus].

Expert(e)

Une personne qui est très bien informée sur un sujet particulier ou très compétente dans ce domaine. Dans le cas d'une pandémie, les experts en biologie virale collaborent souvent avec des experts en propagation des maladies, un domaine très proche des mathématiques. Une collaboration multidisciplinaire est nécessaire, car les théoriciens possèdent rarement des connaissances approfondies sur les anticorps, et les biologistes ne sont souvent pas formés pour suivre les tendances et les évolutions quantitatives au niveau des modèles et des données.

Incertitude

Aucune mesure n'est parfaite, ni les estimations ni les prédictions mathématiques. Les raisons en sont multiples : la précision limitée des instruments de mesure, la fluctuation des données

due à des facteurs non contrôlés, le caractère aléatoire, les approximations et les caractéristiques intrinsèques des modèles, etc. Tous ces écarts par rapport aux valeurs réelles constituent des incertitudes. Il existe des méthodes mathématiques pour évaluer l'ampleur de ces incertitudes, souvent exprimées en intervalles de confiance [voir ci-dessous]. De cette façon, les chercheurs estiment non seulement ce qu'ils savent, mais aussi ce dont ils savent qu'ils ne peuvent pas le savoir. La probabilité et les statistiques sont les domaines mathématiques qui permettent de quantifier l'incertitude.

Les systèmes complexes, en particulier, sont très difficiles à prédire [voir p. 9]. Par conséquent, toutes les prédictions s'accompagnent d'une estimation du degré d'incertitude de cette prédiction. Habituellement, l'incertitude augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne des données actuelles. C'est vrai tant pour les prévisions météorologiques que pour les prédictions épidémiologiques.

Intervalle de confiance

Fourchette de valeurs autour de l'estimation la plus probable qui quantifie son incertitude [voir ci-dessus].

Exemple : la période d'incubation de la COVID-19 se situerait entre 2 et 14 jours à un niveau de confiance de 90 %, avec une médiane de 5,2. Cela signifie qu'une période d'incubation de 5,2 jours ou moins a été associée à la moitié des cas recensés, que l'autre moitié s'accompagne de valeurs supérieures, et que 90 % des cas auront une période d'incubation située exactement entre 2 et 14 jours. Pour un petit pourcentage de personnes, ce chiffre se situera en dehors de ces limites : par exemple, une ou deux personnes présenteront une période d'incubation supérieure à 20 jours.

Nota bene : La valeur de 90 % est un choix arbitraire. Elle peut être modifiée de façon conventionnelle en 50 ou 95 %. Dans ce cas, la durée de l'intervalle changerait, avec une interprétation analogue.

Méthode scientifique

La recherche scientifique a pour objectif de parvenir à une compréhension objective des phénomènes observables. Pour ce faire, les scientifiques ont développé une méthode d'enquête au cours des quatre derniers siècles. Cette méthode vise à garantir la fiabilité, le consensus sur les nouvelles découvertes et l'absence de biais et d'opinions subjectives. En particulier, la méthode est utilisée pour réfuter tout dogmatisme et prévenir toute stagnation sur les croyances populaires. En somme, la méthode scientifique fonctionne comme suit :

- 1. Faire une observation, c'est-à-dire observer un phénomène à l'aide des instruments appropriés.
- 2. Formuler une question. Elle peut se fonder sur les corrélations observées entre les variables [p. 10].
- 3. Formuler une hypothèse ou une explication vérifiable (« hypothèse nulle »). Il s'agit d'un énoncé provisoire sur la relation entre deux ou plusieurs variables qui doit être confirmé.
- 4. Faire une prédiction en s'appuyant sur l'hypothèse : quelles observations sont susceptibles de découler d'une expérience contrôlée ?
- 5. Tester la prédiction avec des expériences contrôlées et répétables [voir p. 11].
- 6. Itérer : utiliser les résultats pour confirmer l'hypothèse ou pour formuler de nouvelles hypothèses ou prédictions et mettre à jour la majeure partie des connaissances sur ce phénomène.

En règle générale, l'esprit scientifique suppose une analyse critique de toute déclaration et un débat sur les convictions antérieures à la lumière de nouvelles preuves. C'est pourquoi les chercheurs ont également mis au point des méthodes normalisées pour évaluer les « inconnues connues » et les incertitudes associées [voir ci-dessus]. En outre, les différentes connaissances ne sont pas considérées comme vraies dans un sens absolu, mais comme

valides (ou significatives) jusqu'à ce qu'elles soient réfutées par de nouvelles preuves contraires. Les résultats sont donc associés à divers degrés de confiance [voir p. 10].

Modèle

En général, un modèle est une représentation idéalisée d'une situation donnée en fonction de l'objectif du modélisateur qui sélectionne les caractéristiques à prendre en compte. Par exemple, les souffleries utilisées dans la production de voitures et d'avions sont des modèles créés pour étudier l'effet du vent. Ils permettent aux chercheurs de reproduire dans un cadre contrôlé ce qui se passe lorsqu'un objet se déplace dans l'air. La science s'appuie massivement sur les modèles pour étudier des questions spécifiques. Il existe des modèles animaux, des modèles *in vitro* et des modèles mathématiques.

Modèles mathématiques

Les modèles mathématiques sont des représentations abstraites rédigées en termes mathématiques. Leurs éléments sont mis en correspondance avec les composants de phénomènes du monde réel. Une fois qu'une telle correspondance est déclarée plausible, on dit que le modèle mathématique décrit le phénomène donné.

Les mathématiques sont une discipline formelle, dont les résultats sont obtenus en suivant des règles de logique universelles. En conséquence, les déductions mathématiques peuvent être prouvées et vérifiées [voir « examen par les pairs » p. 11] comme étant vraies ou fausses, alors que d'autres modèles sont associés à des degrés de confiance plus faibles. Malgré leur nature abstraite, même les modèles mathématiques présentent certaines limites. Les décisions initiales, le contexte, les caractéristiques et les simplifications forment les hypothèses du modèle. Aucun modèle ne reproduit la réalité à 100%. Essayer d'inclure tous les effets possibles du monde réel pourrait induire une description éminemment complète, mais dont la complexité mathématique serait insoluble. De même, des systèmes trop simplifiés peuvent devenir insignifiants d'un point de vue mathématique et ne fourniront pas de descriptions précises du phénomène original. C'est dans cet esprit qu'Einstein aurait écrit : « Tout devrait être rendu aussi simple que possible, mais pas plus simple. »

Les modèles sont extrêmement utiles pour formuler des hypothèses et faire des prédictions pour le développement de connaissances (voir « méthode scientifique » p. 12). L'étude des propriétés d'un modèle est susceptible d'éclairer notre compréhension du phénomène initial, de répondre à certaines questions et d'examiner des mécanismes importants.

Il existe deux grands types de modèles mathématiques :

- modèles qui reposent sur des principes fondamentaux, où les principaux mécanismes sont connus, l'évolution peut être contrôlée et plusieurs données d'entrée sont mesurées avec précision. C'est le cas des systèmes physiques comme le mouvement des objets, les moteurs thermiques et les dispositifs électriques.
- modèles dirigés par les données. S'appuyant dans une large mesure sur des statistiques, ils dégagent les tendances dans les données et tentent de faire des prédictions à court terme par extrapolation.

En plus de contribuer au développement des connaissances, les modèles mathématiques ont deux valeurs pratiques :

- Faire des prédictions : répondre à la question « Que va-t-il se passer ? ». Les contextes contrôlés sont prédictibles à court comme à long terme. Au contraire, les systèmes complexes ne peuvent être prédits avec de faibles incertitudes qu'à court terme. Dans ce cas, le degré de confiance baisse assez rapidement, comme c'est le cas avec les prévisions météorologiques. Pour un objet complexe comme une épidémie, les prédictions peuvent généralement être faites pour deux à trois jours, avec un niveau d'incertitude croissant à mesure que l'horizon temporel s'étend.

- Étudier des scénarios : répondre à la question « Que se passerait-il si... ? ».

Les modèles mathématiques fondés sur des principes permettent un contrôle précis de toutes les variables. Il est donc possible d'explorer des résultats plausibles en adaptant les variables de façon appropriée. On peut ainsi évaluer la probabilité qu'un scénario se produise si les hypothèses se révèlent correctes, à moyen et à long terme. Plutôt que de prédictions, il s'agit de projections avec un degré de confiance correspondant. Il existe des modèles fondés sur des principes pour les épidémies. Ils aident à faire des projections plausibles pour évaluer les conséquences des mesures que les autorités souhaitent mettre en œuvre.

Publication préliminaire « Preprint »

Une publication préliminaire est une ébauche publique d'un article scientifique avant qu'il ne soit examiné par les pairs. Les publications préliminaires ont généralement pour objectif de permettre une communication rapide au sein de la communauté scientifique, de recueillir un retour d'informations et de revendiquer les premiers résultats. Il s'agit d'une pratique courante dans la recherche.

Dans la course pour mettre rapidement à disposition des résultats de recherche sur la COVID-19, la pratique de la publication préliminaire s'est considérablement développée. Malheureusement, lorsque les médias grand public rapportent directement ces affirmations comme des faits établis, cela ajoute souvent à la confusion. Dans ce contexte, certains scientifiques pensent que cette pratique pourrait contribuer à diffuser des informations dangereusement fausses ou trompeuses auprès du public et des décideurs politiques.

Réseau

Un réseau est un moyen de modéliser des groupes composés de nombreuses entités reliées entre elles. Ces liens peuvent être établis à travers une communication, des contacts physiques ou tout ce qui met en rapport deux individus. Par « individus », on entend des molécules, des électrons, des particules, des animaux, des personnes, des actions d'entreprises ou des messages réseau. Ce caractère universel fait la beauté de la définition du réseau.

Les épidémies sont des phénomènes typiques qui se propagent au sein de réseaux. Le premier individu est relié aux autres via des contacts et/ou des aérosols, et le virus se propage. Si plus d'un individu est contaminé à la fois, la propagation est exponentielle [voir p. 10].

Il existe plusieurs moyens d'arrêter la propagation : guérir ou mettre en quarantaine les individus (afin qu'ils ne transmettent plus le virus au sein du réseau), rompre les liens (par la distanciation sociale [voir p. 6] ou le port d'un équipement de protection individuelle [voir p.17]) et isoler ou vacciner les individus sains (afin qu'ils n'appartiennent plus au réseau infectieux et qu'ils soient ainsi protégés).

Statistique de test

Les analyses statistiques n'offrent pas de réponses sûres à 100% à cause de l'incertitude inhérente aux données, que ce soit en raison de la taille trop petite des échantillons, du manque d'exhaustivité des données ou d'autres types d'approximations.

Ceci est valable tant pour les intervalles de confiance [voir p. 12] que pour les vérifications des hypothèses qui ont pour objectif de tester un certain énoncé (l'hypothèse nulle, voir « méthode scientifique » p.12). L'incertitude sous-entend que les tests sont sujets à des erreurs. En particulier, il peut y avoir de :

Faux positifs (le rejet erroné de l'hypothèse nulle) : une conclusion selon laquelle quelque chose est significatif, alors qu'en réalité ce n'est pas le cas. On appelle spécificité la capacité d'un test d'éviter les faux positifs.

Faux négatifs (l'échec de réfuter l'hypothèse nulle) : une conclusion selon laquelle quelque chose n'est pas significatif, alors que c'est le cas en réalité. On appelle sensibilité la capacité d'un test d'éviter les faux négatifs.

Par exemple, le test PCR [voir p. 19] d'un patient peut s'avérer négatif, alors que ce dernier a contracté le virus. Le faux négatif est dû à une charge virale insuffisante au niveau de la gorge.

Système complexe

Un ensemble d'entités de base interconnectées de façon non aléatoire. Les systèmes complexes sont plus que la simple somme de leurs parties. Les systèmes complexes sont particulièrement difficiles à étudier et à comprendre, car ils ne peuvent pas être réduits à des parties étudiées de façon indépendante. Par exemple, les engrenages individuels d'une montre démontée ne disent rien sur le comportement de la montre assemblée en elle-même.

Certains objets sont relativement simples à étudier. Par exemple, on peut prédire facilement la trajectoire d'une balle, car toutes les variables qui interviennent – telles que la vitesse et la gravité – sont connues.

Par contre, le temps, les organismes biologiques, les sociétés et les épidémies sont des systèmes complexes. Pour ces systèmes, il est difficile d'obtenir des prédictions précises.

Pour les systèmes complexes, les prédictions sont sujettes à de grandes incertitudes [voir p. 12]. Pour parvenir à un consensus, les chercheurs construisent des modèles indépendants, en tenant compte des différents aspects d'un système complexe. S'ils sont tous d'accord, un degré de confiance plus élevé est atteint. Si certains d'entre eux ne sont pas d'accord, les problèmes sont évalués et la connaissance du phénomène est renforcée par le processus d'examen par les pairs.

4. SUJETS LIÉS À LA SANTÉ

Aérosols

Suspension de petites particules fines et légères (de l'ordre de micromètres) dans l'air, comme la brume ou la fumée. Ils peuvent être propulsés par les gens lorsqu'ils toussent ou éternuent, voire quand ils parlent. Contrairement aux gouttelettes plus lourdes, ils peuvent rester suspendus dans l'air pendant quelques minutes et même plus longtemps. On a émis l'hypothèse que le nouveau coronavirus se transmet probablement par les aérosols et qu'il infecte les gens par ce biais, mais cette hypothèse ne fait pas encore l'objet d'un consensus.

Antibiotiques

Médicaments qui combattent les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les virus.

Anticorps

Protéines fabriquées par le système immunitaire pour combattre une menace. Notre corps produit des anticorps après une infection ou un vaccin. Ceux-ci sont souvent dirigés spécifiquement contre un virus ou un microbe donné. Le développement d'anticorps est essentiel pour que le système immunitaire soit en mesure de lutter contre les menaces futures. Ils sont également appelés immunoglobuline, d'où l'acronyme lg.

Antigènes

Dans le cas de virus, les antigènes sont des protéines présentes sur la surface d'un virus et qui y peuvent être identifiées par le système immunitaire. Le système immunitaire reconnaît les antigènes grâce à l'action des anticorps. Plus la reconnaissance est rapide, plus la réponse immunitaire contre l'agent pathogène est rapide.

Applications

Les applications sont des dispositifs logiciels installés sur des smartphones. Leurs champs d'action sont multiples, allant du divertissement à l'aide médicale. De nombreuses applications ont été développées pour la lutte contre la COVID-19, par exemple pour réserver un créneau prioritaire au supermarché ou pour tenir des « carnets de santé ». D'autres applications permettent de mettre en contact des patients et des médecins sans qu'une rencontre physique soit nécessaire. Un autre type d'applications est conçu pour recueillir des données épidémiologiques.

Enfin, des applications sont en cours de développement pour permettre le suivi des contacts ou le traçage de proximité, c'est-à-dire l'identification du nombre d'individus dont une personne s'approche (distance comprise entre deux et dix mètres). Ces applications peuvent ensuite envoyer une alerte lorsque le test d'une personne se révèle positif. Elles fonctionnent principalement avec la technologie Bluetooth et sont conçues pour limiter au maximum les atteintes à la vie privée. Bon nombre de chercheurs sont d'avis que le suivi des contacts [voir p. 5] est indispensable pour aplatir la courbe [voir p. 4] (surtout pour détecter les infections présymptomatiques), tout en ravivant la vie sociale. Ces applications sont censées être utiles à cet égard.

Charge virale

Également concentration de virus: quantité de virus trouvée dans un certain volume d'échantillon de test d'une personne.

Comorbidité

Présence simultanée de deux ou plusieurs pathologies chez une même personne. Dans le cas de la COVID-19, les comorbidités comme l'obésité, l'hypertension et le diabète augmentent le risque de complications.

Dose virale

Nombre de particules virales qui pénètrent à l'intérieur d'une personne. La probabilité qu'une personne contracte ou non la maladie peut dépendre de cette dose, qui augmente en fonction de l'intensité du contact et de la durée d'exposition. La dose minimale pour la COVID-19 n'est pas encore connue.

Endémie

Présence référentielle ou habituelle d'une maladie dans une population déterminée.

Épidémie

Augmentation souvent soudaine de la prévalence d'une maladie, au-delà du niveau endémique de référence. Elle est d'une ampleur plus modérée qu'une pandémie [voir p. 18].

Équipement de protection personnelle

Les masques faciaux, les lunettes de protection, les blouses et les autres dispositifs utilisés pour se protéger contre les maladies contagieuses, notamment dans les environnements de soins. On s'accorde pour dire que ce type d'équipement est utile contre la COVID-19, mais on ignore encore dans quelle mesure c'est le cas.

Flambée

Brusque augmentation du nombre de cas d'une maladie.

Gouttelette

Particules respiratoires de grande taille (mm) et à courte portée qu'une personne produit en éternuant, en toussant ou en parlant. Elles tombent assez rapidement (moins d'une minute) sur une distance de deux mètres. À l'origine, les gouttelettes étaient perçues comme le principal vecteur du virus, alors que plus récemment, on considère les aérosols [voir p. 16] comme une autre cause probable d'infection.

Immunité collective

Quand un nombre suffisant de personnes dans une population sont immunisées contre une maladie, soit en la contractant soit par des vaccins, elles protègent indirectement les autres individus en ralentissant ou en enrayant la propagation. Pour la COVID-19, on estime qu'entre 70 et 90 % de la population doit être immunisée pour qu'une immunité collective puisse être atteinte. Sans vaccin, l'acquisition d'une immunité collective naturelle passerait par un nombre inimaginable de décès [voir « taux de létalité » p. 9].

Immunité

Protection contre une maladie développée après une contamination ou grâce à un vaccin contre cette maladie. Être immunisé signifie que de nouvelles expositions n'entraîneront pas une nouvelle infection. L'immunité est acquise grâce à la fabrication d'anticorps par le système immunitaire [voir p. 16].

L'immunité peut être atteinte à des degrés divers de robustesse et pour des durées variables, en fonction de la personne, de la gravité de la première occurrence de la maladie, de la maladie en question et du potentiel de mutation de l'agent pathogène.

Le degré d'immunité contre la COVID-19 reste inconnu, étant donné qu'il s'agit d'une nouvelle maladie. Sur la base des connaissances dont on dispose sur les autres coronavirus [voir p. 5], il a été estimé que la durée d'immunité à la COVID-19 pourrait s'étendre de quelques mois à quelques années.

Maladie infectieuse

Toute maladie qui peut se transmettre directement ou indirectement d'une personne à une autre par l'intermédiaire de bactéries, de virus, de parasites ou d'autres micro-organismes pathogènes (c'est-à-dire qui sont « capables de provoquer une maladie »). Toutes les maladies infectieuses peuvent être classées en fonction de leur contagiosité et de leur virulence [voir p. 5 et 19].

Médicaments approuvés

Médicaments contre une maladie donnée, dont l'efficacité a été prouvée pour en combattre les symptômes ou pour lutter contre les facteurs qui en sont à l'origine. Ils doivent être testés soigneusement et être soumis à des essais cliniques [voir p. 11] pour en garantir l'efficacité, l'innocuité et un minimum d'effets secondaires. Ces médicaments sont spécifiques à une maladie et ne peuvent pas être utilisés pour d'autres maladies sans réaliser des tests plus poussés. Peu d'agences nationales et internationales ont pour mission d'approuver des médicaments.

Pandémie

Une pandémie est une épidémie [voir épidémie p.18] qui s'est étendue sur une vaste zone. Cela signifie que la maladie est répandue sur plusieurs continents ou dans le monde entier, et qu'un grand nombre de personnes sont touchées en même temps. Nous assistons actuellement à une propagation planétaire du nouveau coronavirus.

Prévalence

En épidémiologie, il s'agit de la proportion d'une population donnée qui est affectée par une maladie à un moment donné.

Propagation / transmission communautaire

Lorsque des personnes sont infectées par d'autres individus au sein d'une communauté et que la source n'est pas connue (par opposition à la contamination lors d'un voyage ou par un membre de la famille à la maison).

Respirateur

Un appareil qui achemine de l'air riche en oxygène dans les poumons d'un patient qui a du mal à respirer par lui-même. Il existe de nombreux types de respirateurs, des insufflateurs manuels aux dispositifs informatisés.

Séquençage

La méthode utilisée pour déterminer la séquence d'ADN ou d'ARN d'un agent pathogène afin de retracer l'origine régionale de l'épidémie.

Test de détection des antigènes

Les tests de détection des antigènes recherchent des fragments de protéines présentes à la surface d'un virus. Ils sont censés permettre un diagnostic plus rapide de la COVID-19 que

les tests PCR [voir ci-dessous]. Cependant, jusqu'à présent, les scientifiques ont eu des difficultés à identifier une cible protéique qui soit propre au nouveau coronavirus et qui n'affecte aucune autre entité du corps [voir « statistique de test » p. 15].

Test PCR

Tests biologiques qui analysent le matériel génétique prélevé dans des échantillons, par exemple des écouvillons. Ces échantillons sont soumis à un processus appelé réaction en chaîne par polymérase (PCR ou *polymerase chain reaction*). Le test identifie la présence actuelle du virus SARS-CoV-2. Il se distingue des tests sérologiques qui analysent si une personne a déjà contracté le virus par le passé [voir tests sérologiques ci-dessous].

Au départ, les tests PCR prenaient plusieurs jours, puis de nombreuses entreprises ont mis au point des protocoles rapides pour obtenir des résultats en quelques heures. Les tests PCR sont généralement associés à un faible taux de faux résultats [voir statistique de test p. 15]. Cependant, ils ne sont efficaces que si une certaine charge virale [voir p.17] est présente chez l'hôte. Pour la COVID-19, c'est normalement le cas après trois à quatre jours. Ainsi, les personnes testées quelques heures après un contact peuvent toujours être négatives, même si elles sont en phase d'incubation du virus.

Test sérologique

Utilisé pour détecter si une personne a développé des anticorps contre une maladie donnée. Il indique si la personne en question a contracté cette maladie par le passé. On parle de test sérologique, car on procède à une analyse du sérum sanguin. Ces tests ne sont pas utilisés pour déterminer si une personne est actuellement infectée [voir « tests PCR » ci-dessus]. Les tests sérologiques anti-SARS-CoV-2 actuels ne sont pas fiables à 100 %.

Vaccin

Produit développé pour stimuler le système immunitaire afin qu'il génère des anticorps et qu'il acquiert une certaine immunité à une maladie spécifique, sans toutefois rendre la personne malade. Le processus d'élaboration d'un vaccin est contrôlé de façon stricte, et un candidat vaccin doit être soumis à des essais cliniques [voir p. 11] avant d'être approuvé. De nombreux vaccins candidats pour la COVID-19 sont en cours de développement et de test, mais on ignore si un vaccin produit en masse pourra être mis à disposition et à quel moment. La recherche sur les vaccins peut également être ralentie par des mutations [voir p. 7].

Contrairement aux médicaments, qui sont destinés à traiter une maladie en cours, les vaccins visent à la prévenir. Les campagnes de vaccination ont pour objectif de protéger la population contre les maladies infectieuses afin de réduire le taux de létalité lié à l'infection.

Virulence

Elle décrit l'agressivité, la dangerosité et le caractère pathogène d'un micro-organisme. Un agent pathogène est particulièrement virulent lorsqu'il adhère facilement aux cellules, qu'il est capable de les pénétrer, de se multiplier rapidement et, partant, de détruire de façon définitive le tissu. Pour classer les agents pathogènes, il faut analyser à la fois leur contagiosité et leur virulence.

Virus

Un virus est un agent infectieux de taille microscopique qui se reproduit uniquement à l'intérieur des cellules vivantes d'un organisme. À l'extérieur de l'hôte, un virus attend ou se décompose. Une fois à l'intérieur d'un hôte, il attaque le mécanisme de reproduction des cellules, se reproduit et affaiblit ou détruit la cellule. Pendant la phase de reproduction, un virus peut muter [voir p. 7]. Il existe de nombreuses familles virales pour lesquelles il est plus ou moins difficile de mettre au point des vaccins.