

Les pandémies virales contemporaines dans un monde à risques



Paris Colloque AEIS-2023

23 novembre 2023

Patrick Berche

Pas de conflit d'intérêt

Émergence des épidémies

Agent infectieux

Virulence, transmission,
survie dans l'environnement,
réservoirs animaux...

Hôte

densité démographique,
sensibilité génétique,
immunité collective
malnutrition, comorbidités,
conditions sanitaires...

Environnement

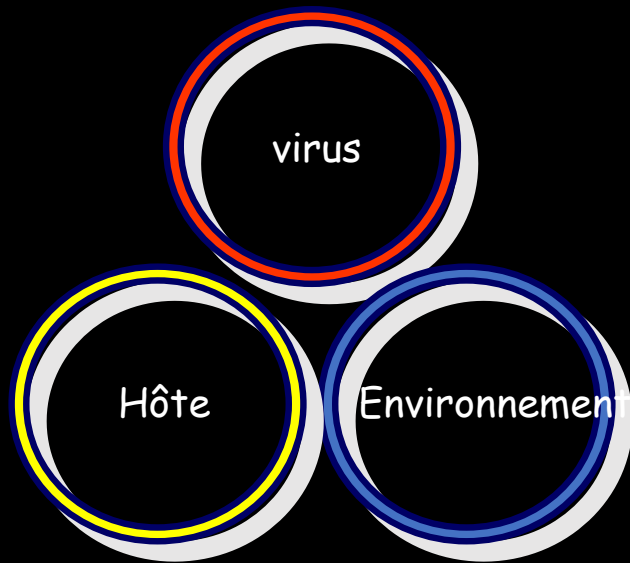
climat, saisons, pollution,
catastrophes naturelles,
inondations, tremblements
de terre...

Comportement humain

promiscuité, mobilité, migrations, guerres...

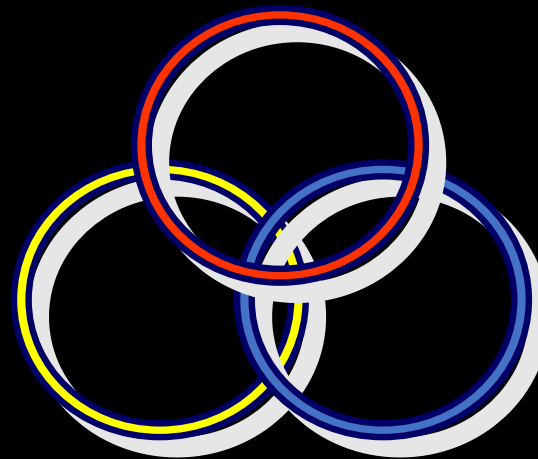
Conditions de l'émergence

hominisation paléolithique néolithique antiquité époque moderne



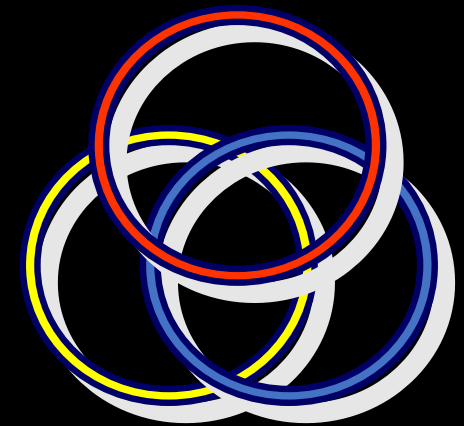
Latence

1^{ères} épidémies



Émergence
Endémie

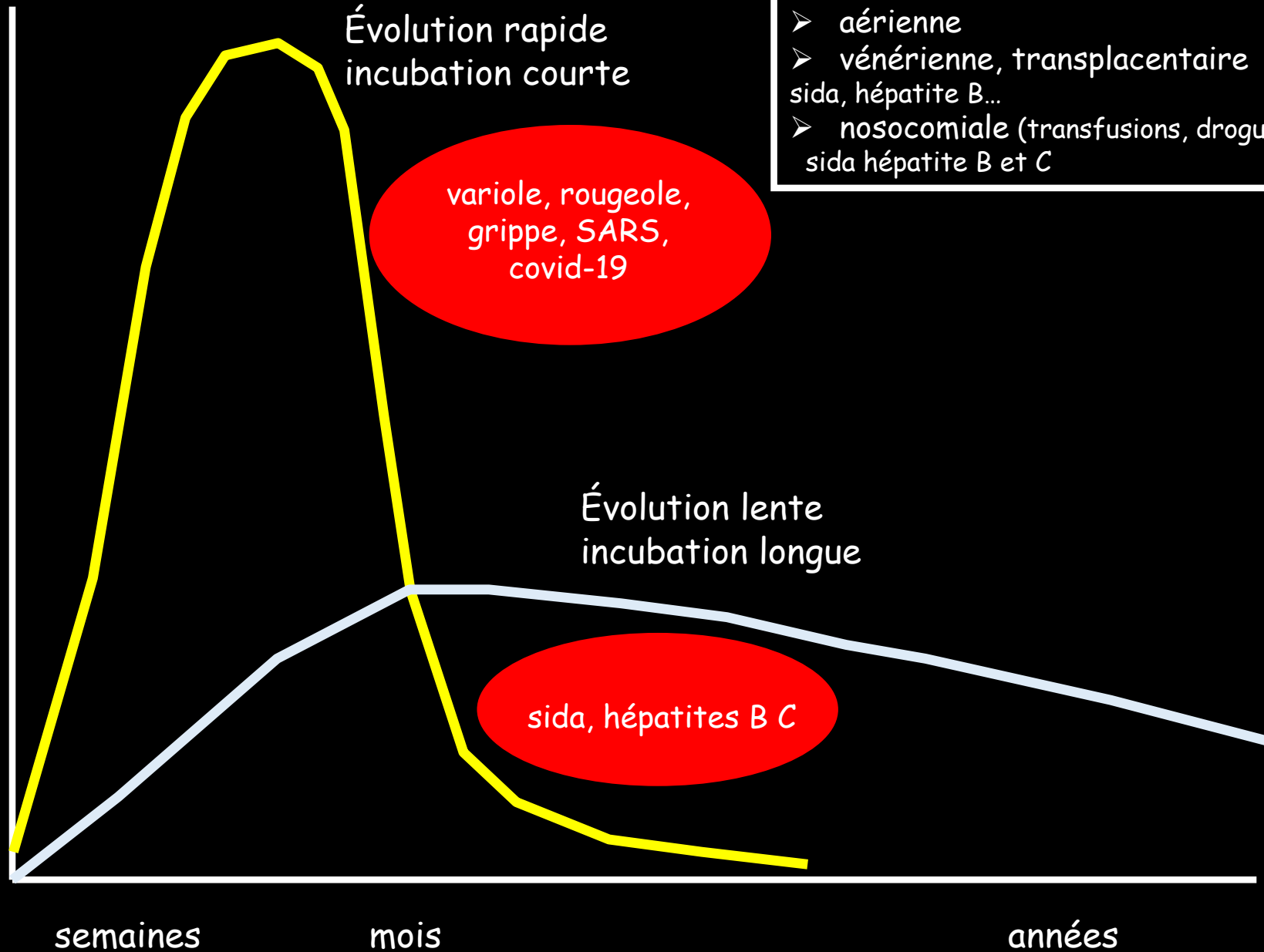
1^{ères} pandémies



Épidémie, épizootie
Pandémie, panzootie

Les pandémies virales

Cinétique
de l'épidémie



Transmission

- aérienne
- vénérienne, transplacentaire
sida, hépatite B...
- nosocomiale (transfusions, drogues IV...)
sida hépatite B et C

Contact avec un réservoir sauvage

animaux sauvages et domestiques
à l'origine des pandémies

Primates



syphilis, paludisme, sida, fièvre jaune, tuberculose...

Rongeurs

Rats, souris, écureuils...



peste, variole, lèpre, fièvres hémorragiques, maladie de Lyme, typhus, ...

Chauves-souris



SARS, **Covid-19**, rage, fièvres hémorragiques (Ebola, Hantavirus...)

Animaux de compagnie et bétail



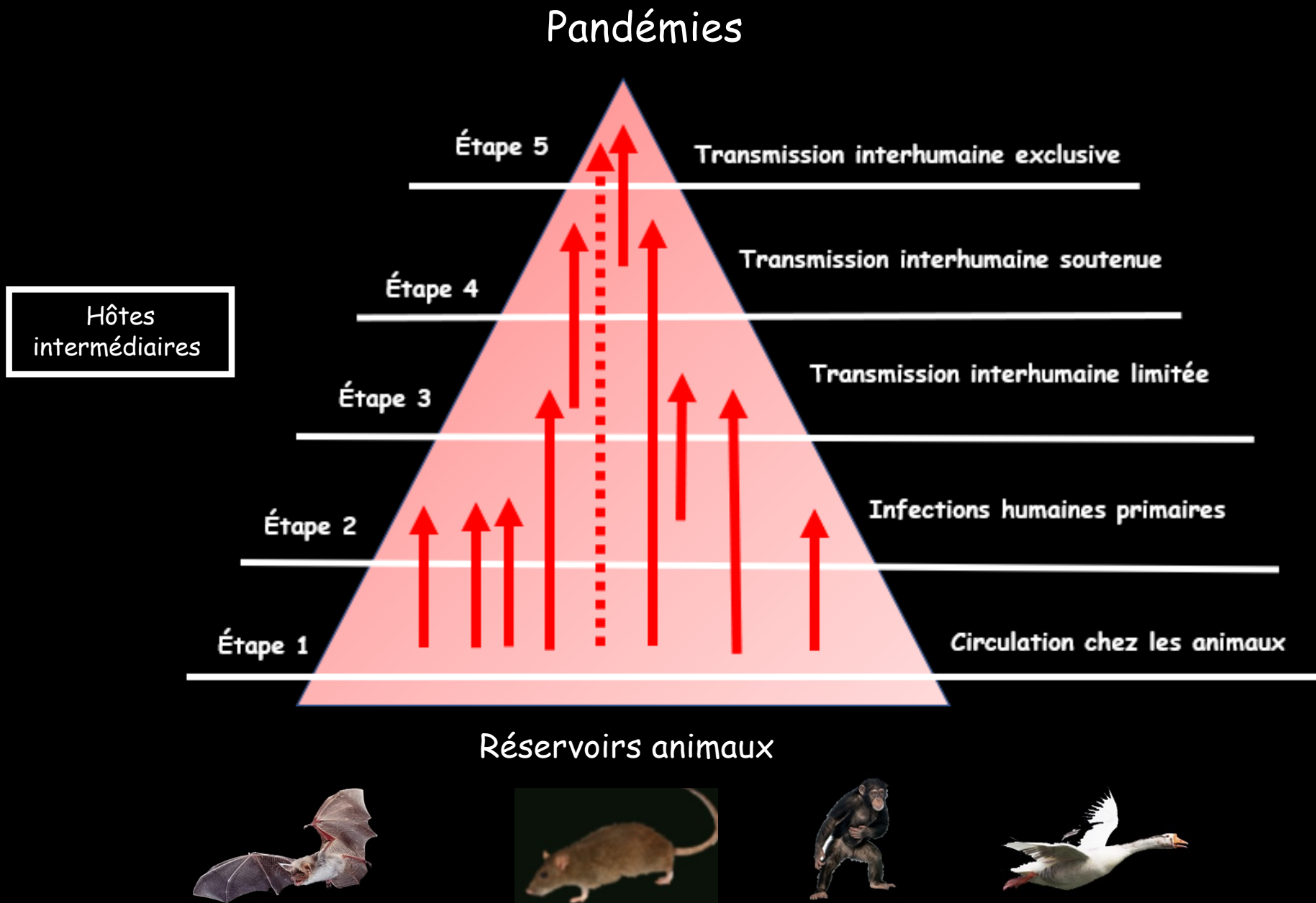
diphthérie, coqueluche, rougeole, kala-azar, gastrites et ulcères...

Oiseaux



grippe (porc) encéphalite à virus West Nile, flavivirus, salmonelloses...

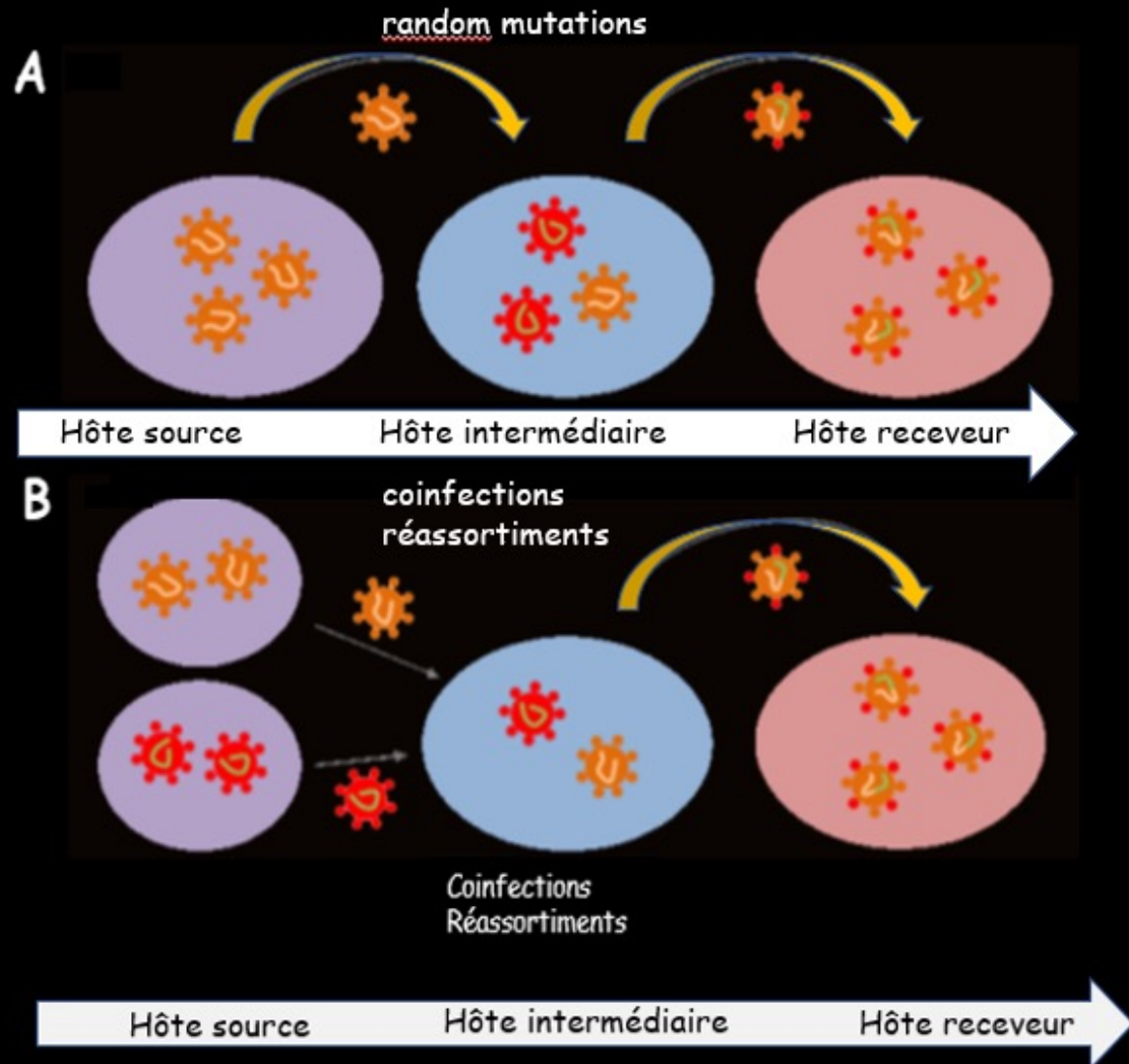
Le franchissement de la barrière d'espèce



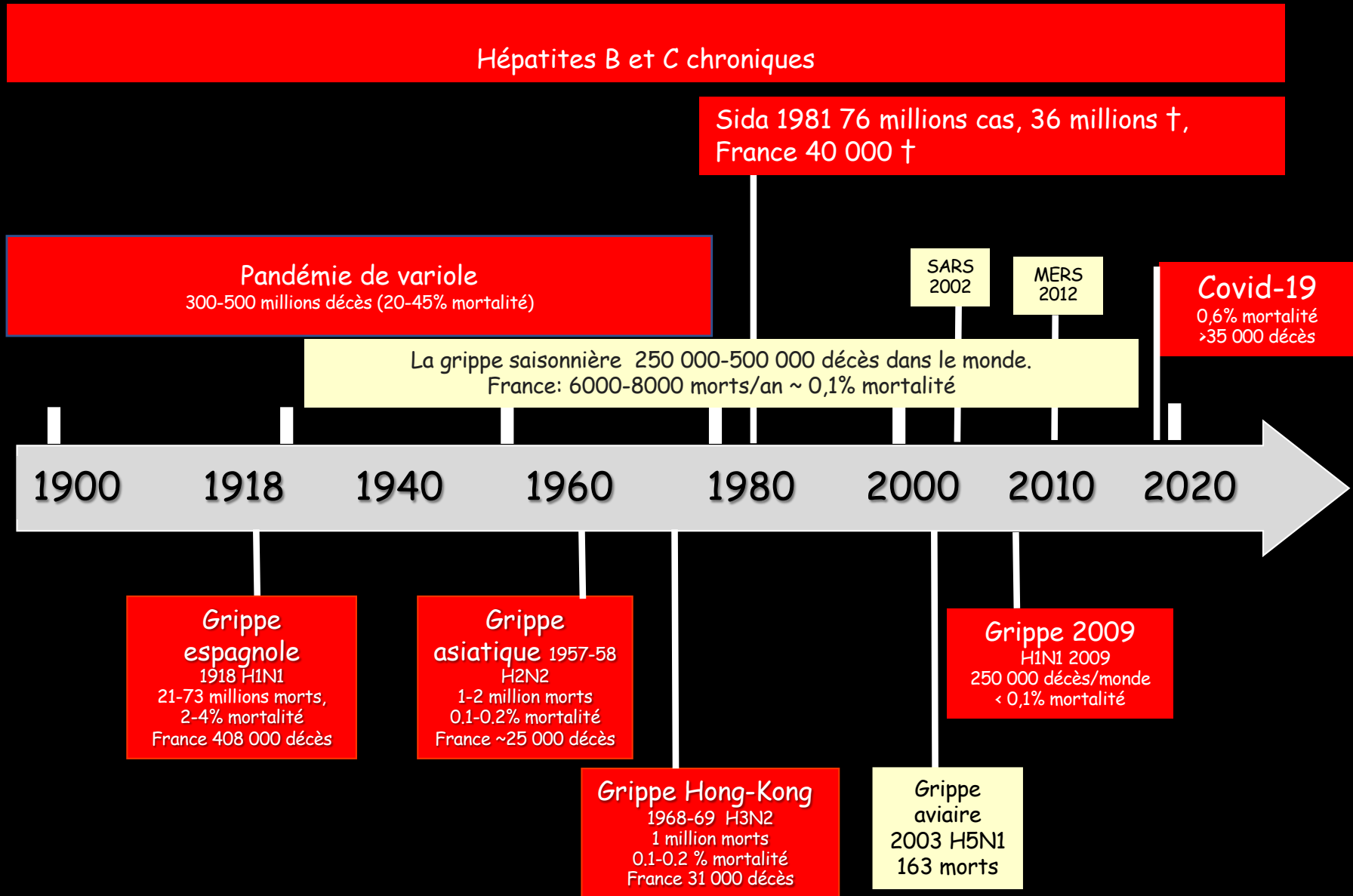
Le franchissement de la barrière d'espèces

Une étape-clé de l'émergence de nouveaux virus
> 70% des épidémies proviennent de zoonoses.

- Les virus sont très adaptés aux espèces animales.
- Une barrière fait obstacle aux passages inter-espèces (distance génétique, plasticité des génomes viraux, degré d'exposition au virus).
- La barrière est liée à l'adaptation des facteurs de virulence aux nouveaux hôtes.
- Le franchissement est un processus séquentiel passant par des hôtes intermédiaires (mutations, réassortiments).



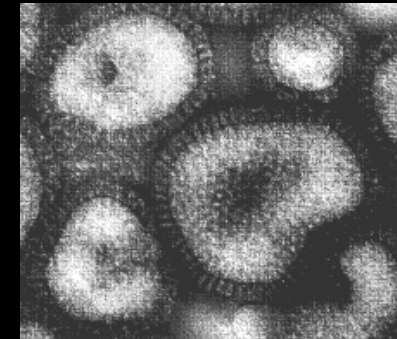
Les pandémies virales des XX^e et XXI^e siècles



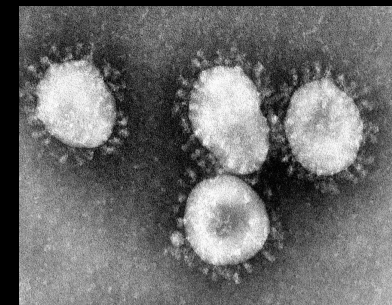
Les pandémies contemporaines à transmission aérienne



Smallpox virus



Myxovirus influenzae



SARS-CoV2

La variole



Efficacité de la vaccination de Jenner



- Deux enfants de la même classe en contact le même jour par un même cas index, à Leicester en 1900, l'un non vacciné et l'autre vacciné

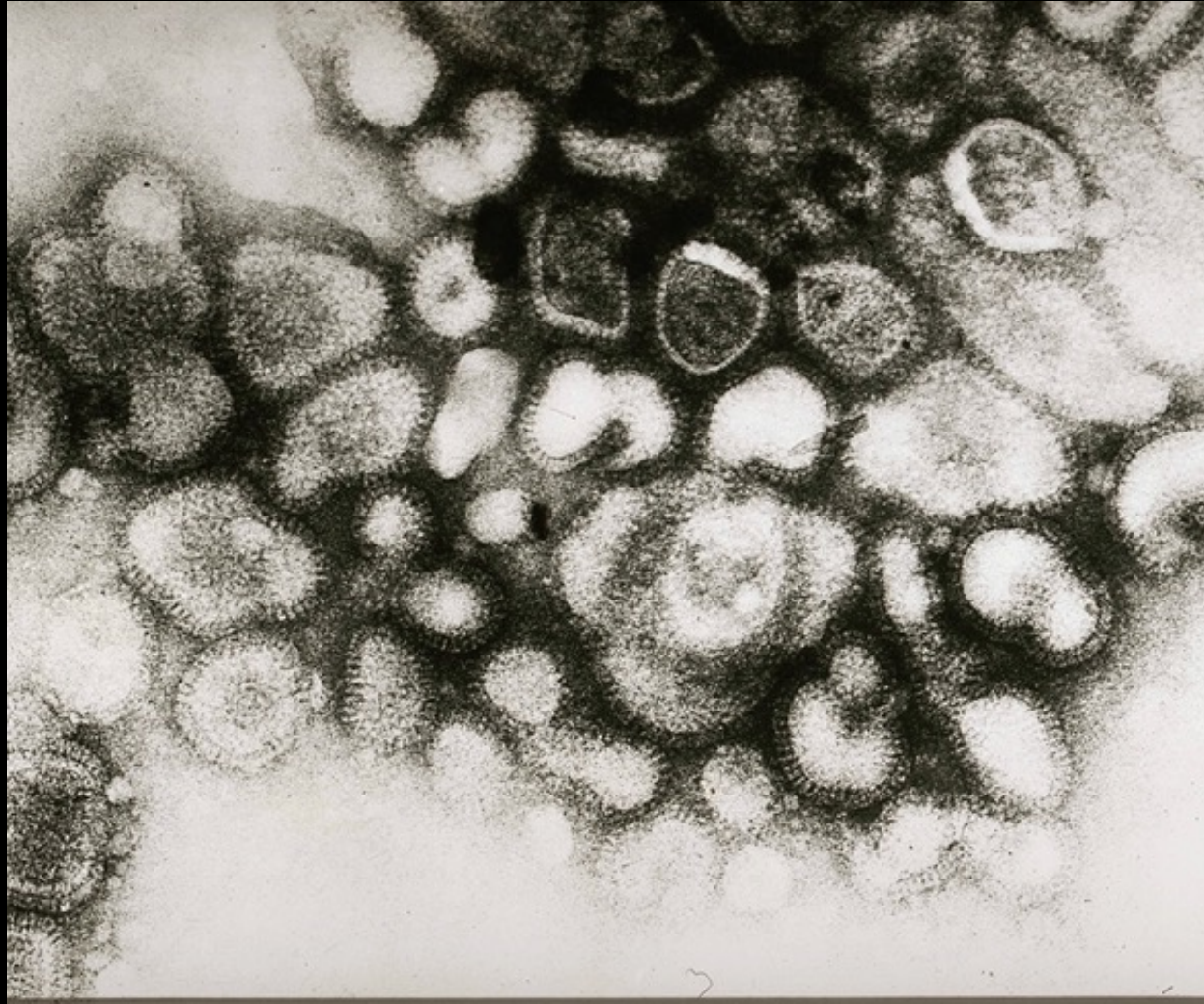
Bénéfice-risque

Vaccination contre la variole



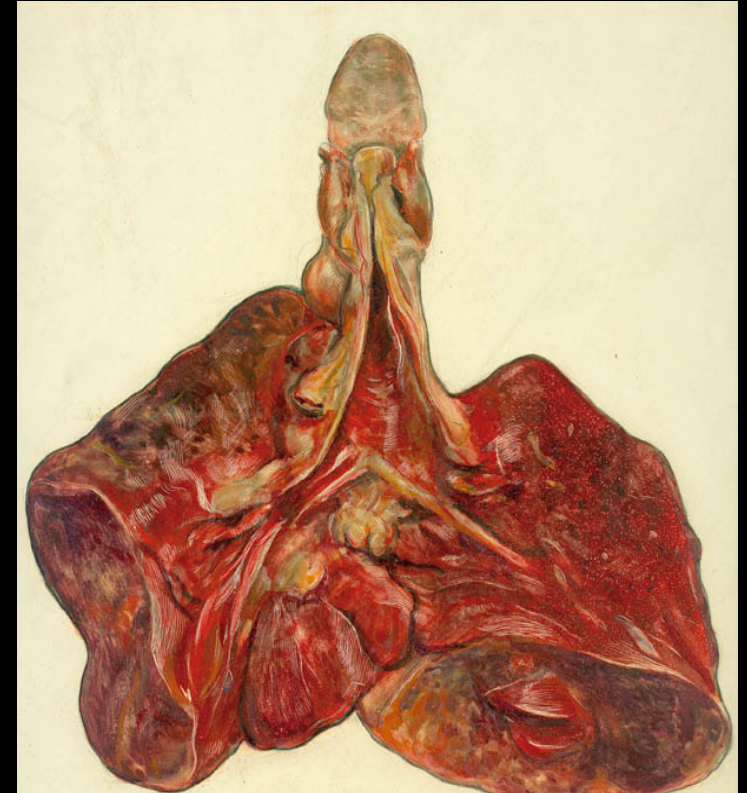
New York 1947

Le virus de la grippe



« griffe, croc ou accrochage »

La grippe maligne



À l'autopsie, poumons congestionnés, « mousseux » hémorragiques. On parle de « peste noire ».

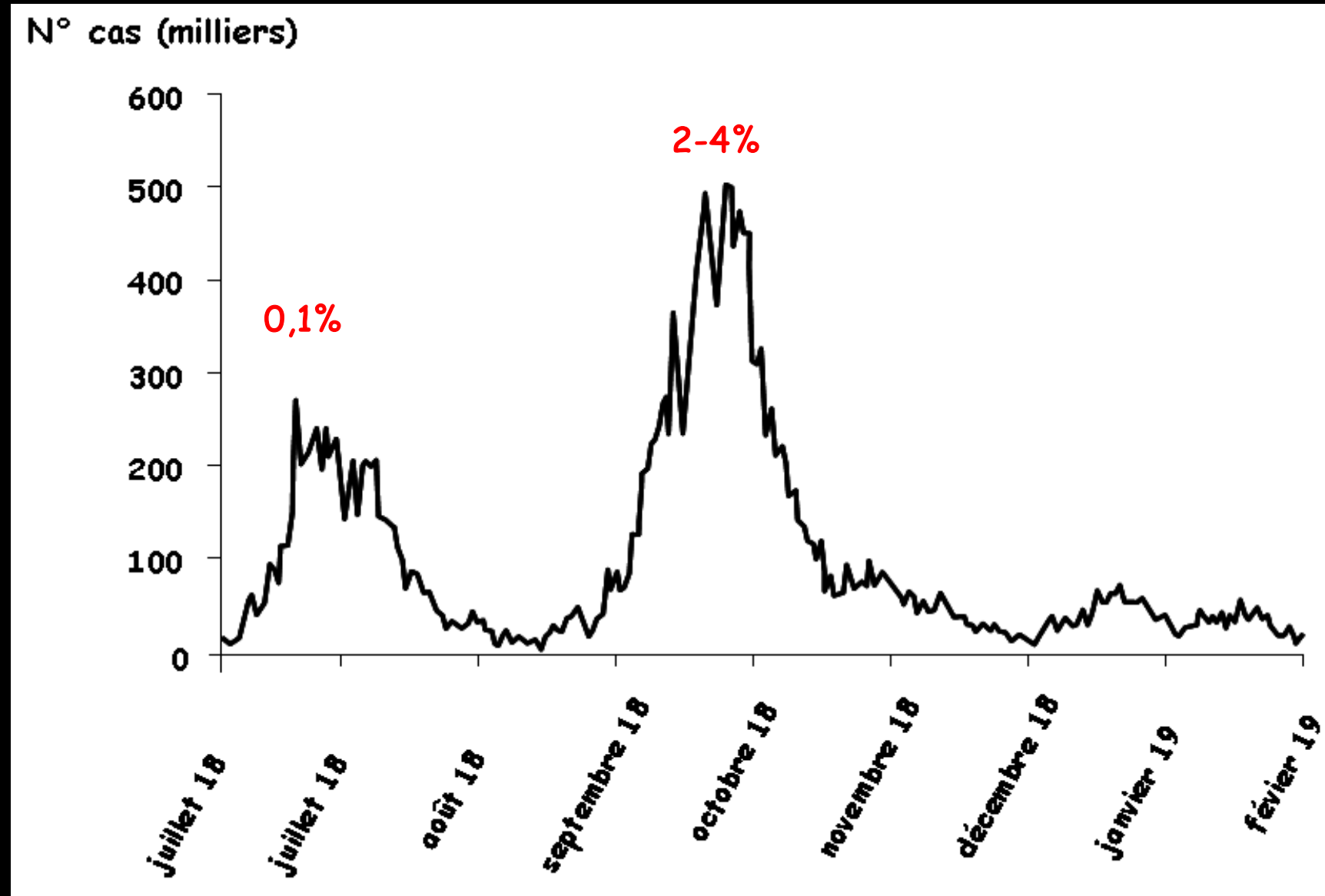
Grippe maligne: fièvre 40-41°C, frissons, céphalées, courbatures, nausées, maux de gorge, toux sèche avec crachats sanglants, prostration, léthargie, délire, cyanose, mousse sanglante (*cyanose héliotrope*). Mort en 10 j, parfois en 48 h.

La grippe espagnole 1918-1919



Le virus influenza H1N1

Les vagues épidémiques



Les masques et le confinement

Pas de réanimation
pas d'oxygène
Pas d'antibiotiques
Pas de virus identifié
Pas de vaccins

Bilan de la grippe espagnole (décès)

- France 408 000
- Allemagne Autriche 400 000
- Europe: 3 millions
- USA: 675 000
- **Monde: 21-73 millions /1,8 milliard**



Bilan de la guerre (décès) :8,5 millions/monde; France, 1,6 millions; Allemagne, 2 millions.

La résurrection du virus H1N1 de 1918



Blocs de paraffine de poumons de soldats morts de la grippe en 1918



Femme inuit morte en 1918 conservée dans le *permafrost*

H1

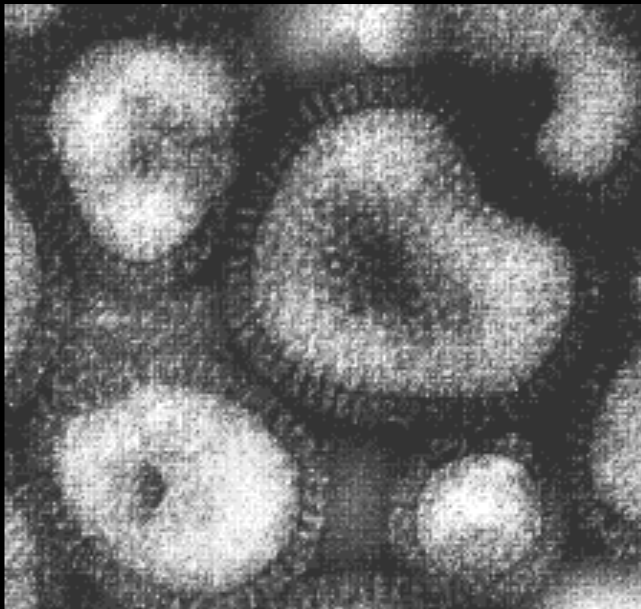
GCAGGGGTATAATCTGTCAAAATGGAGAAAATAGTGCTTCTTCTTGCATAGTCAGTCTTGTTAAAAGTACCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAACAACTCGACAGAGCAGGT
 TGACACAATAATGGAAAAGAATGTAAGTGTACACATGCCAAGACATACTGGAGAAGACACACAACGGGAAGCTCTGCAGCCTAAATGGAGTGAAGCCTCTCATTTTGAGGGAT
 TGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGAAACCCCATGTGTGACGAATTCCTCAATGTGCCGGAATGGTCTTACATAGTGGAAAAGGACAATCCTGTCAATGGCCTCTGCTACCCTG
 GGGATTTCAACGACTATGAAGAAGTGAACACCTTTAAGCAGCACAAACATTTGAGAAAATCAAATCATCCCCAGAAGTCTTGGTCCAATCATGATGCCTCATCAGGGGTG
 AGCTCCGCATGTCCATATAATGGGAGGTCCTCTTTTTTCAGGAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAATAATGCATACCCAACAATAAAGAGGAGTTACAGTAATACCAACCAGG
 AAGATCTTTTGGTACTGTGGGGGATTACCATCCTAATGATGCGGCAGAGCAAACAGAGCTCTATCAAACCCAACCCTACGTTTCCGTTGGAACATCAACACTGAACCAGAG
 ATCAGTCCCAGCAATAGCCACTAGGCCAAAGTAAATGGGCAAAGTGAAGAATGGAGTCTTCTGGACAATTTGAAGCCGAATGATGCCATCAATTTGAGAGTAATGGAAA
 TTTTATTGCTCCAGAATATGCATACAAAATTGTC...

Résurrection du virus de la grippe espagnole

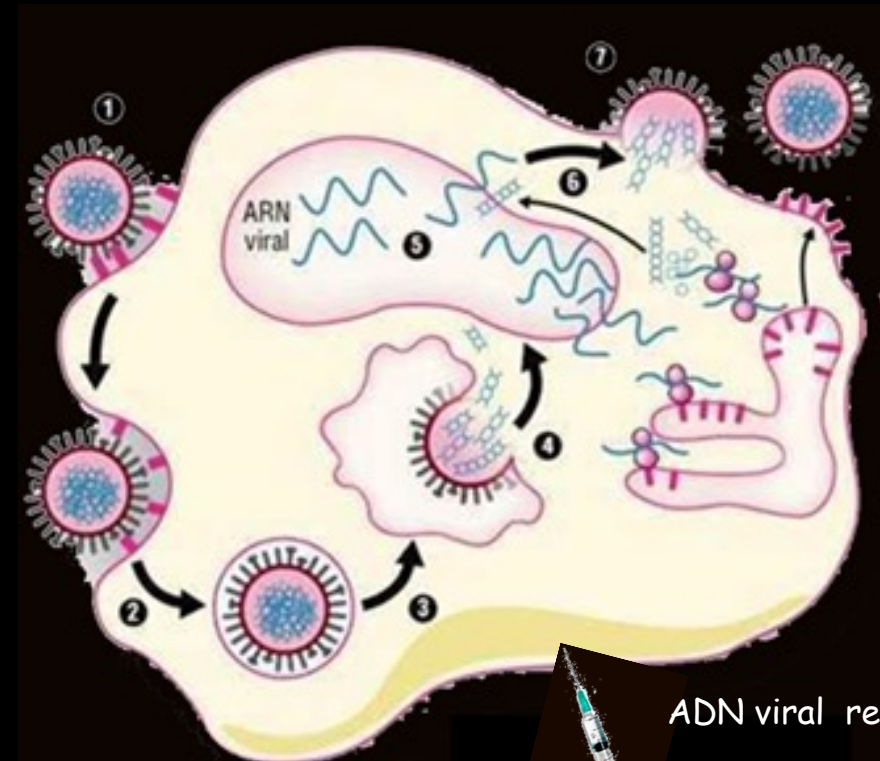
Infection par un virus H1N1 avirulent

Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus

Terrence M. Tumpey,^{1*} Christopher F. Basler,²
Patricia V. Aguilar,² Hui Zeng,¹ Alicia Solórzano,²
David E. Swayne,⁴ Nancy J. Cox,¹ Jacqueline M. Katz,¹
Jeffery K. Taubenberger,³ Peter Palese,² Adolfo García-Sastre²



Tumpey T.M. *et al.* Science 7 octobre 2005



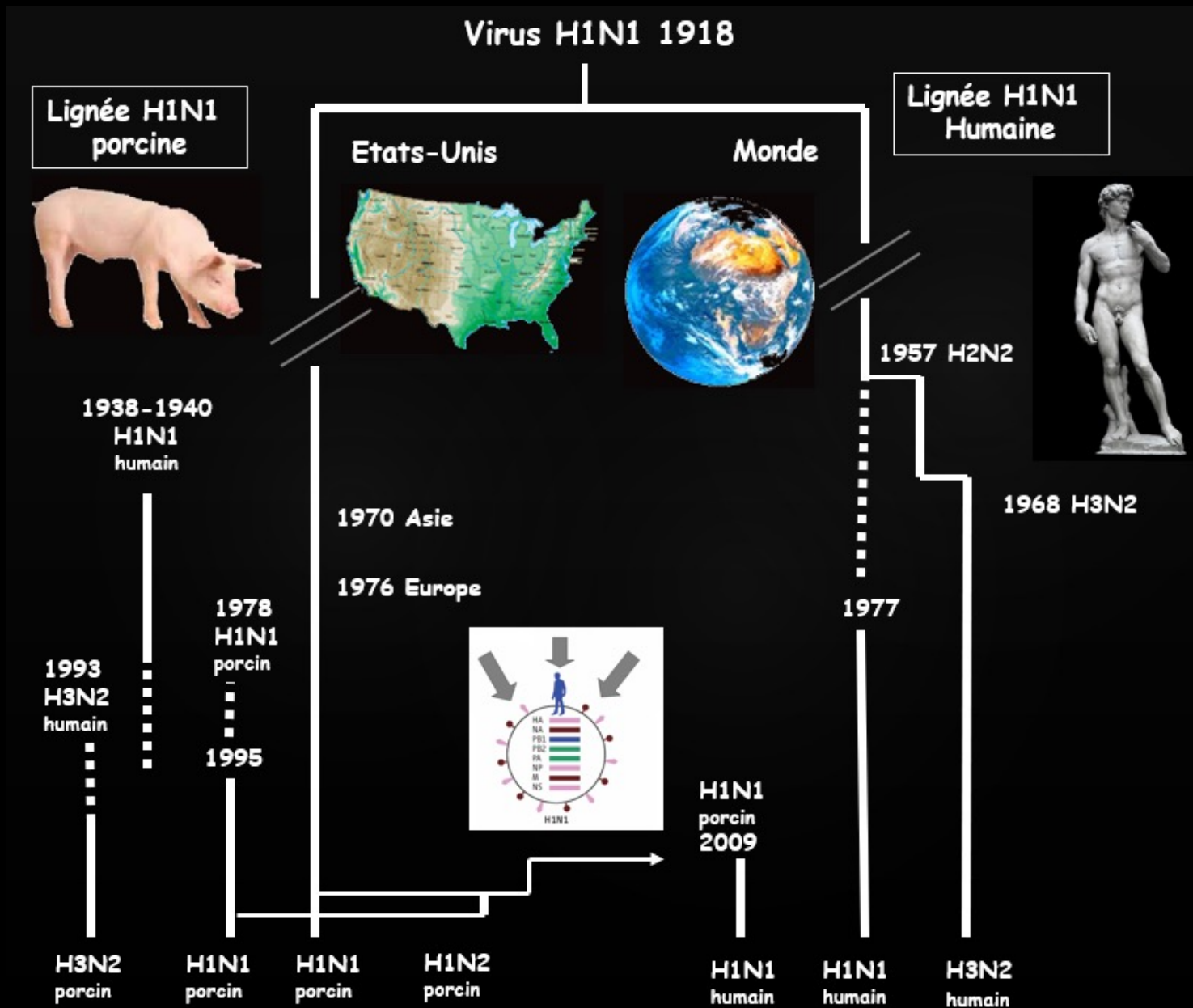
Virus 1918 > 40 000 fois plus virulent pour la souris et le chimpanzé



ADN viral reconstitué



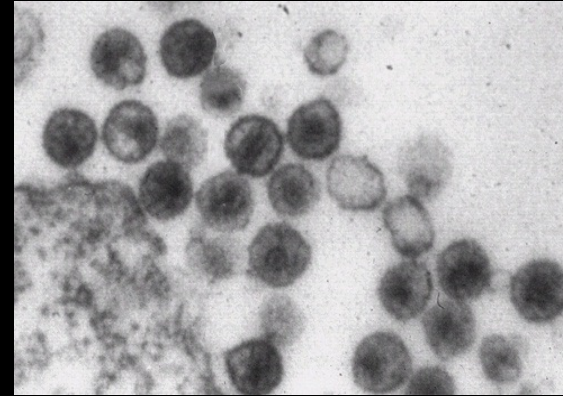
Evolution du virus de la grippe espagnole



Les pandémies transmission vénérienne et/ou nosocomiales

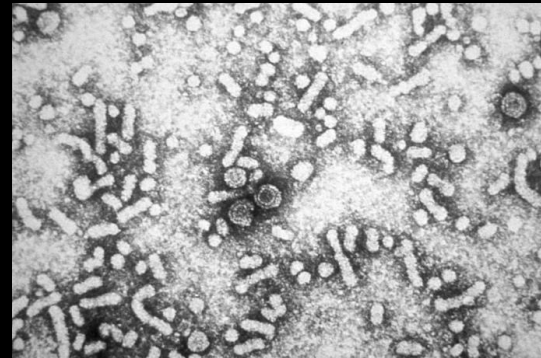


VIH



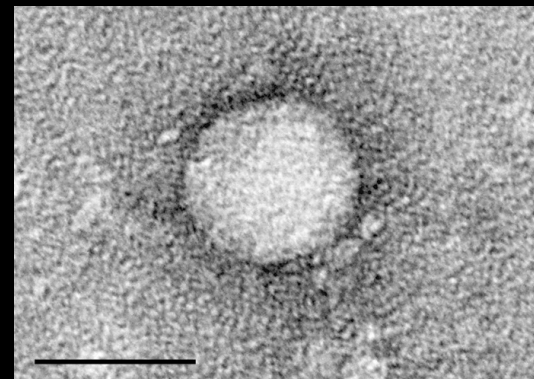
Incubation longue
ARN
Létalité 100%
Anti-protéases
Pas de vaccin

Virus hépatite B



Incubation longue
DNA
chronicité
vaccin

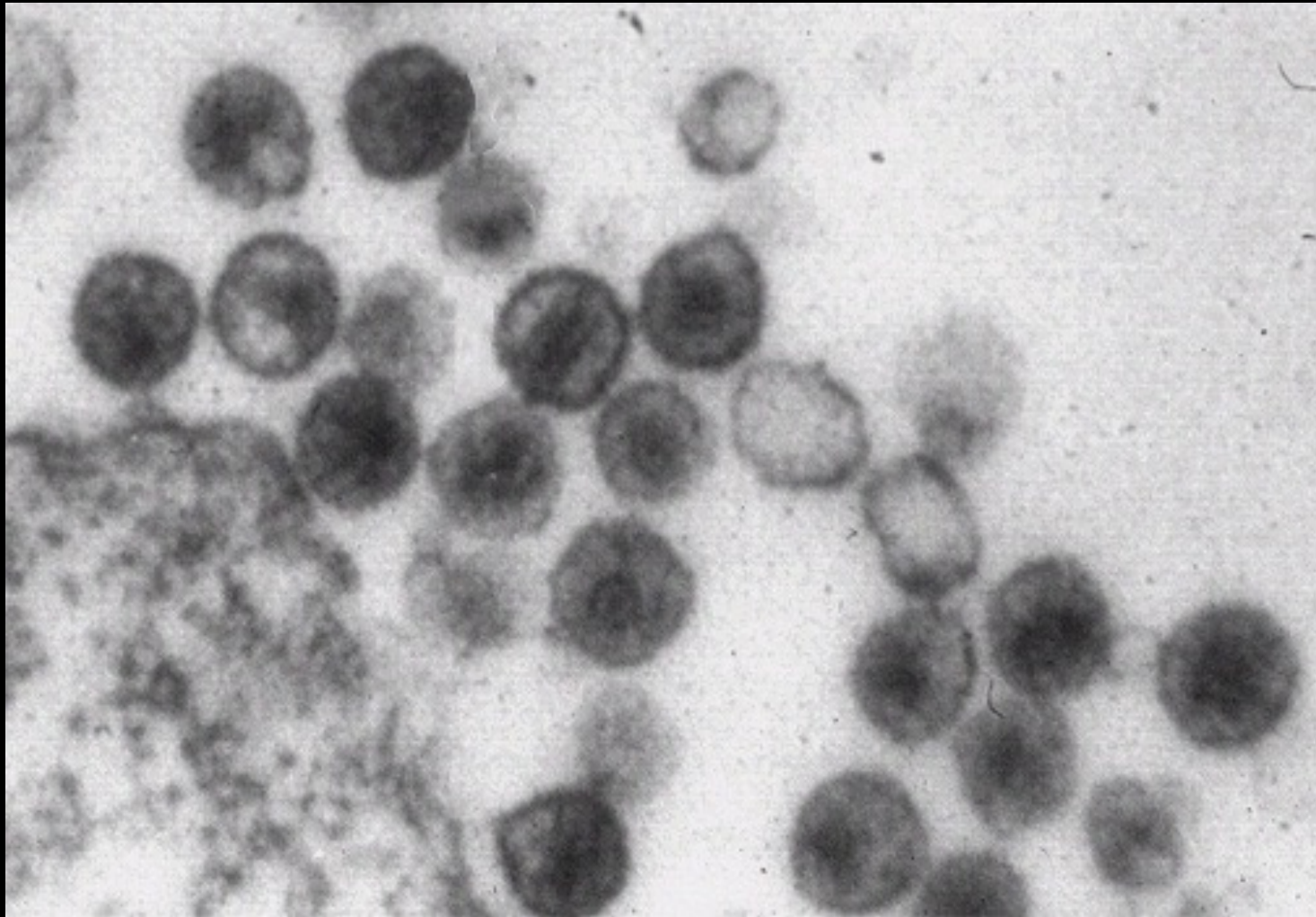
Virus hépatite C



Incubation longue
ARN
Chronicité
Létalité



Virus de l'immunodéficience acquise VIH



Le syndrome d'immunodéficience acquise SIDA

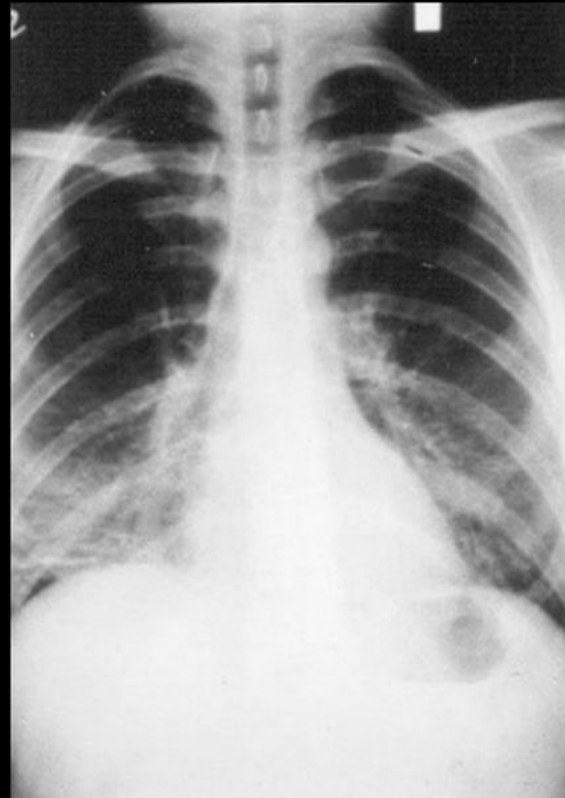


Sarcome de Kaposi

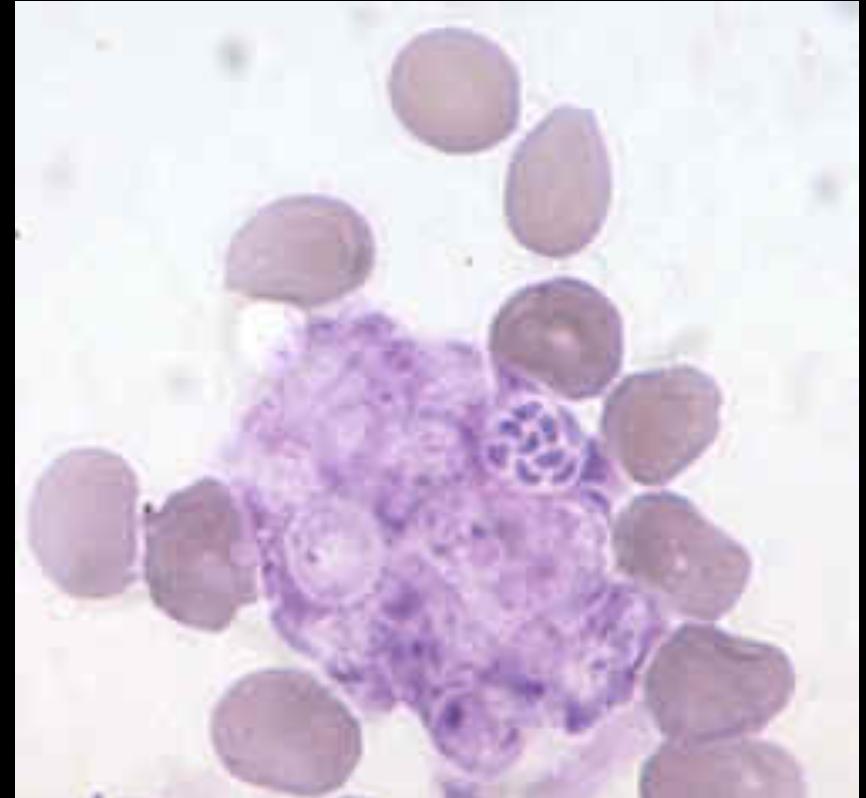
38,4 millions de personnes vivent avec VIH
1,5 million nouveaux infectés/ an.
Bilan 40,1 millions † depuis 1982 650 000 † / an

Premiers signes de la pandémie 1979-1980

L'augmentation de la consommation de pentamidine aux USA



Radiographie du thorax : pneumocystose avec images alvéolo-interstitielles bilatérales.

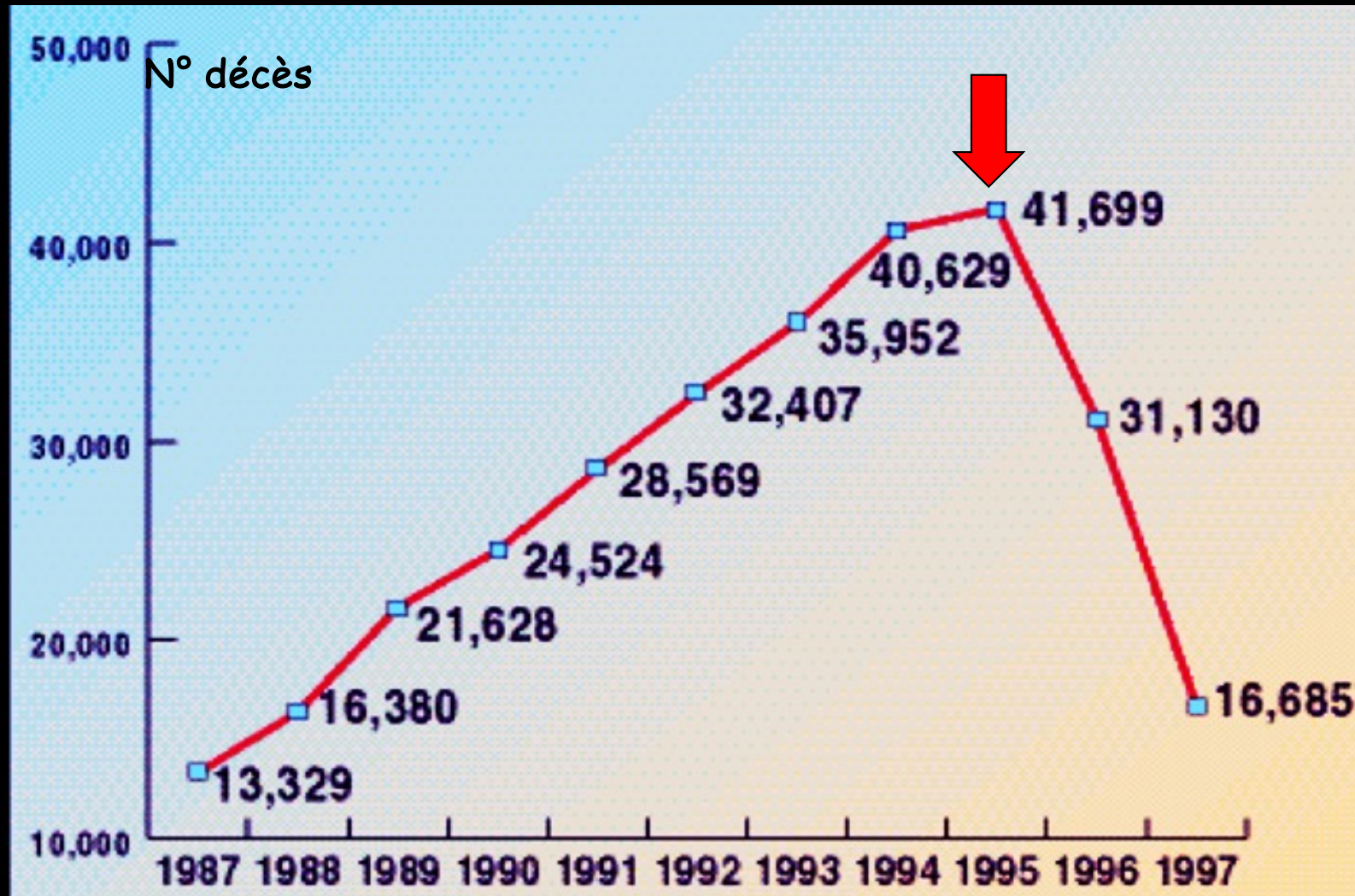


Pneumocystis carinii

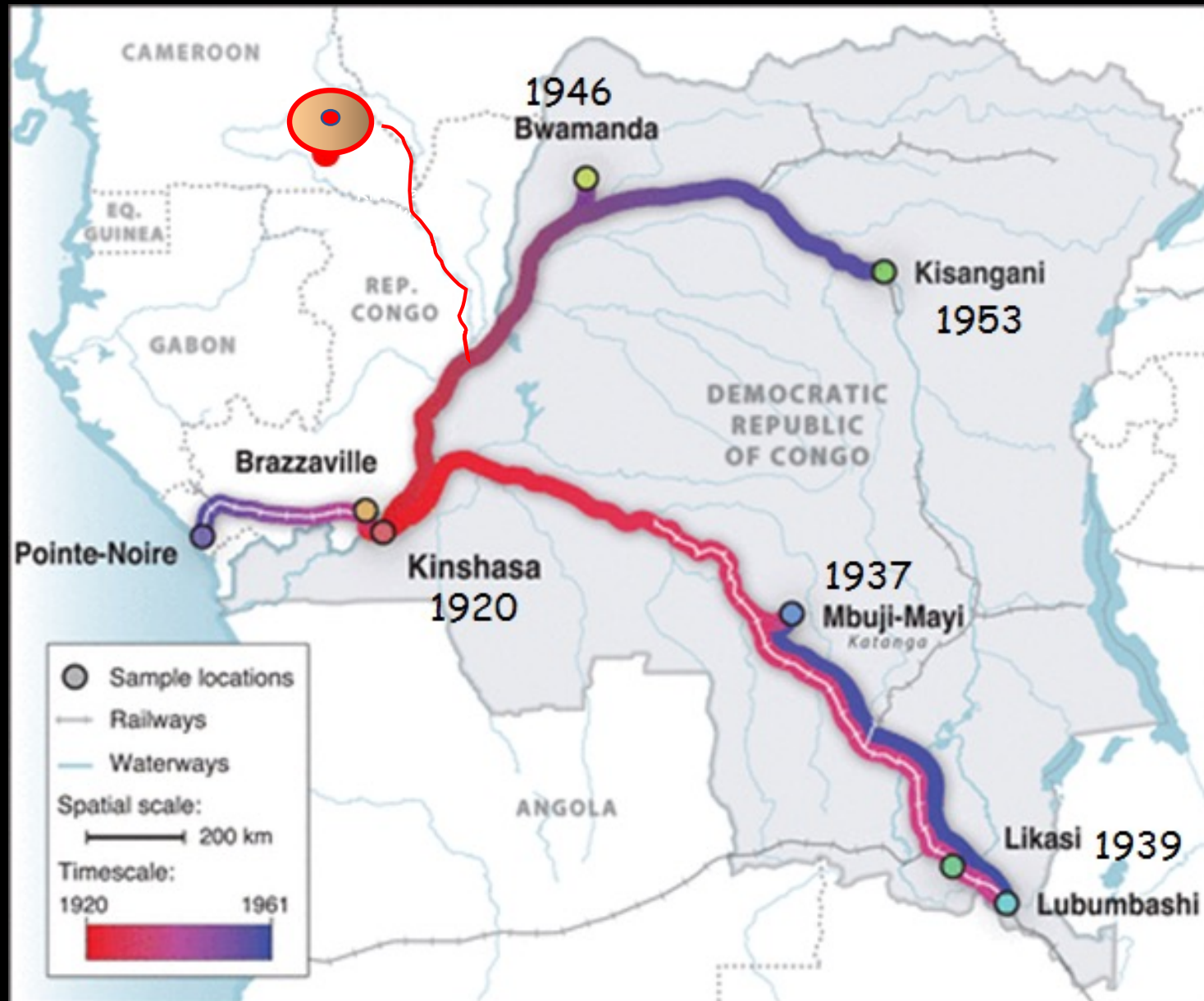
- Les CDC d'Atlanta détectent une demande accrue de pentamidine pour traiter les pneumocystoses, dues à un champignon, chez des immunodéprimés (chimiothérapies pour greffes ou cancers).
- De 1967 et 1979, le CDC a reçu de New York 2 demandes pour des adultes, contre 9 demandes en avril 1981. Les patients: adultes jeunes, homosexuels souffrant d'infections pulmonaires graves.

Évolution de l'épidémie de SIDA aux États-Unis

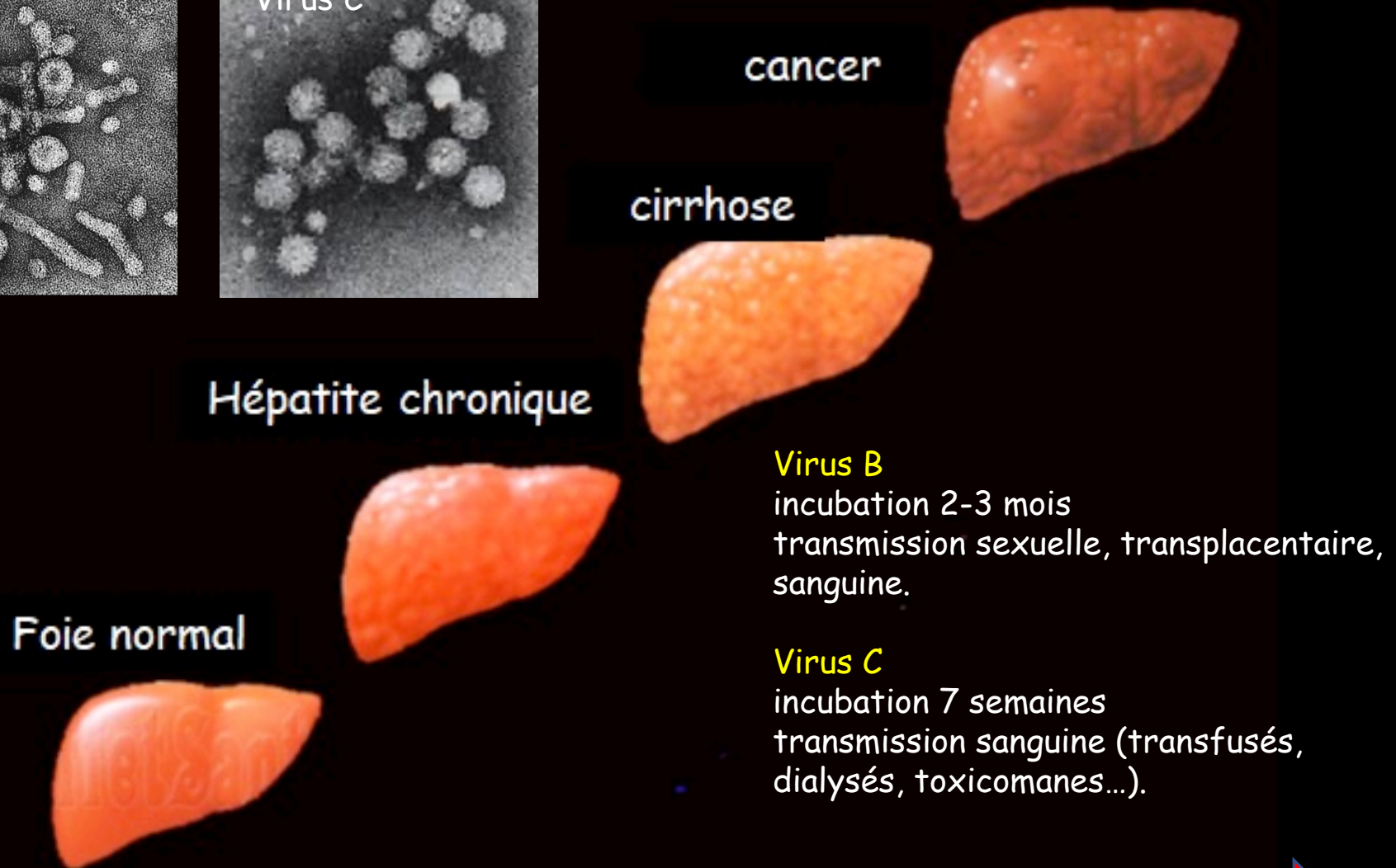
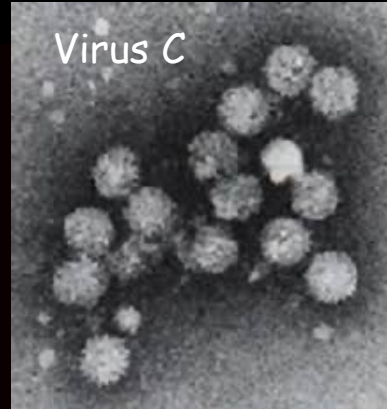
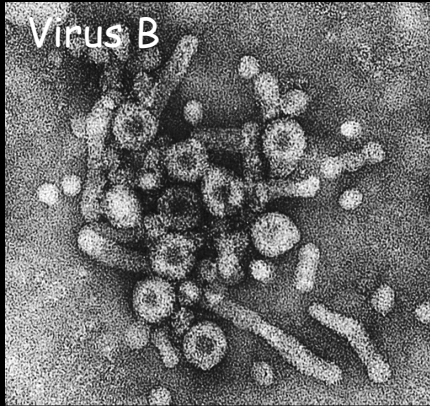
Découverte des anti-protéases 1996



Emergence du sida à Kinshasa 1920



Virus B et C des hépatites



Foie normal

Hépatite chronique

cirrhose

cancer

Virus B

incubation 2-3 mois
transmission sexuelle, transplacentaire,
sanguine.

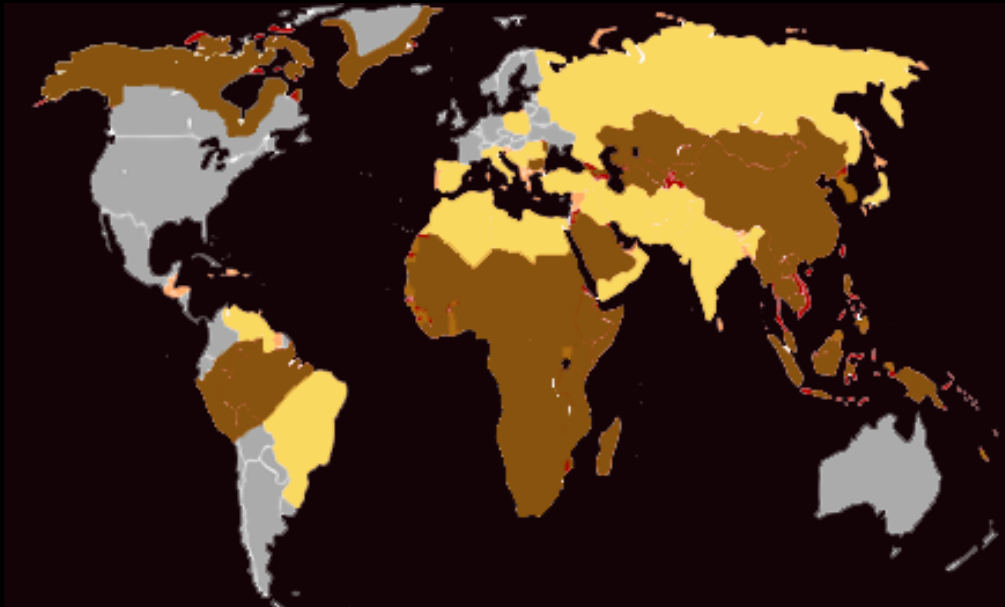
Virus C

incubation 7 semaines
transmission sanguine (transfusés,
dialysés, toxicomanes...).

Passage fréquent à la chronicité

Epidémiologie des hépatites B et C

Hépatite B



Incubation 2-3 mois

250 millions nouveaux infectés/an

5% population mondiale

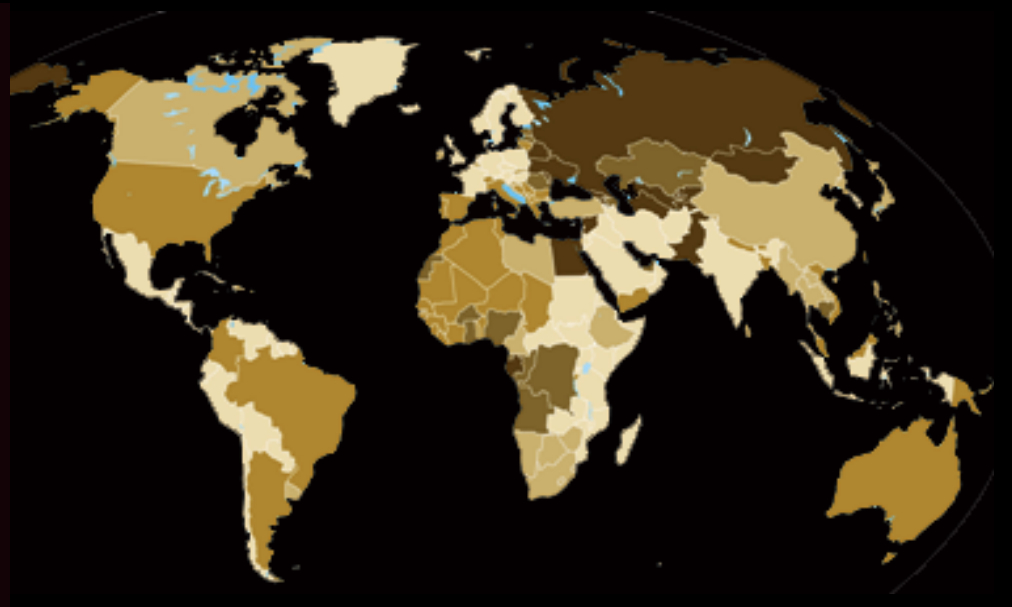
370-400 millions porteurs chroniques

~1 million † /an

France 0,3% population

Transmission sexuelle, transplacentaire, sanguine.

Hépatite C



Incubation 7 semaines

2000: 170 millions porteurs 700 000 † /an

2017: 71 millions de porteurs

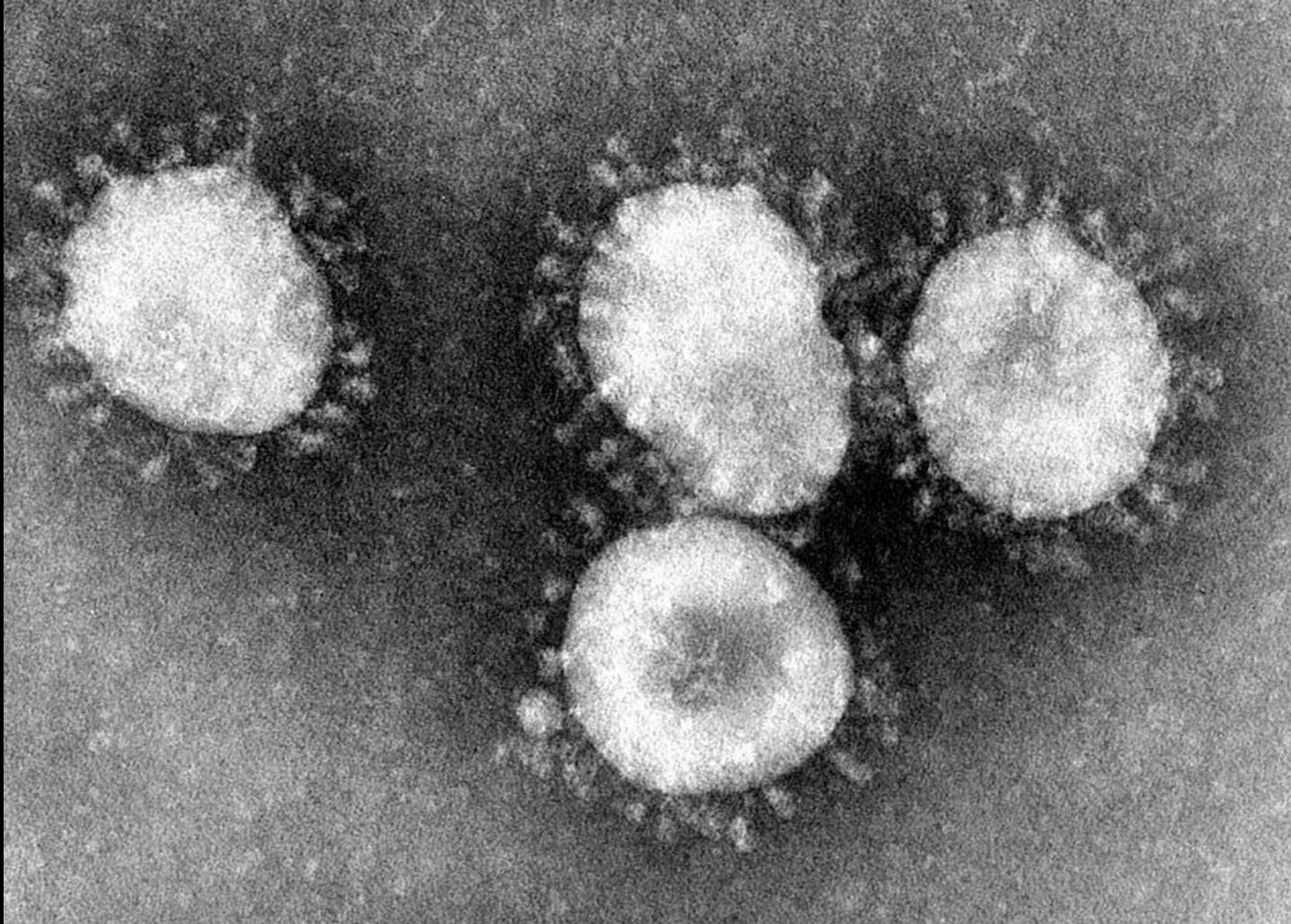
440 000 † / an

1% population mondiale

France < 0,5 % population Afrique Asie >3%

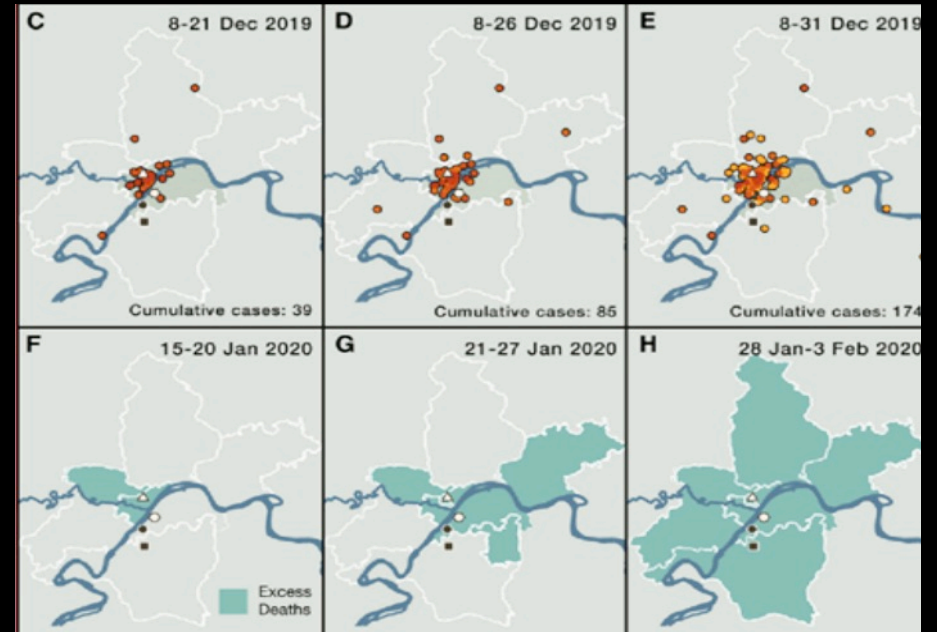
Transmission sanguine (transfusés, dialysés, toxicomanes...).

La pandémie de la Covid-19



Virus SARS-CoV-2

La pandémie de Covid-19 émerge à Wuhan

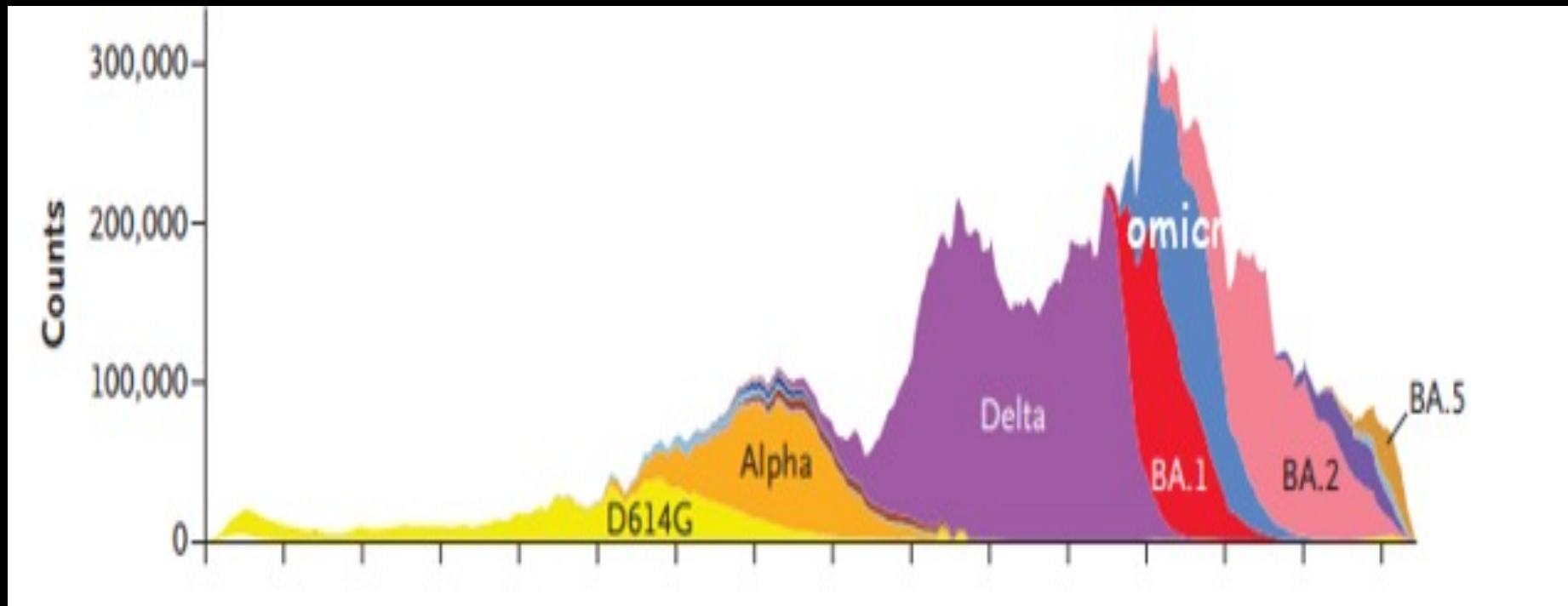


La pandémie de Covid-19

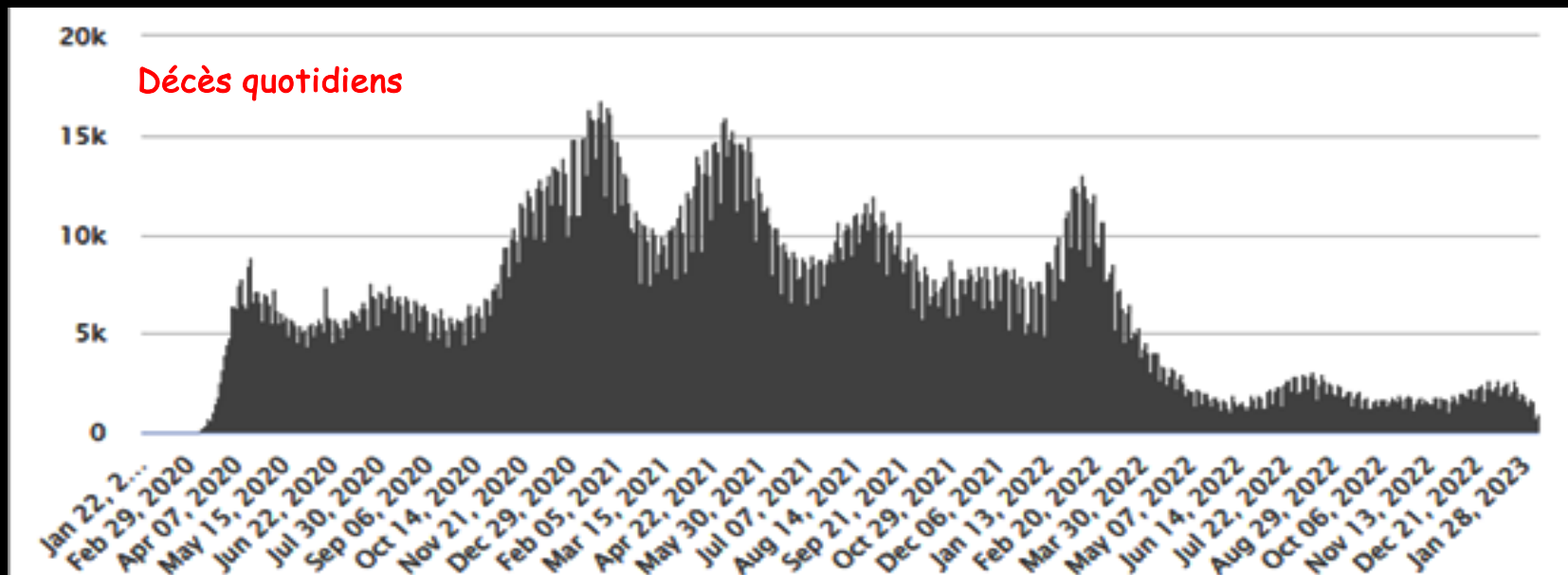
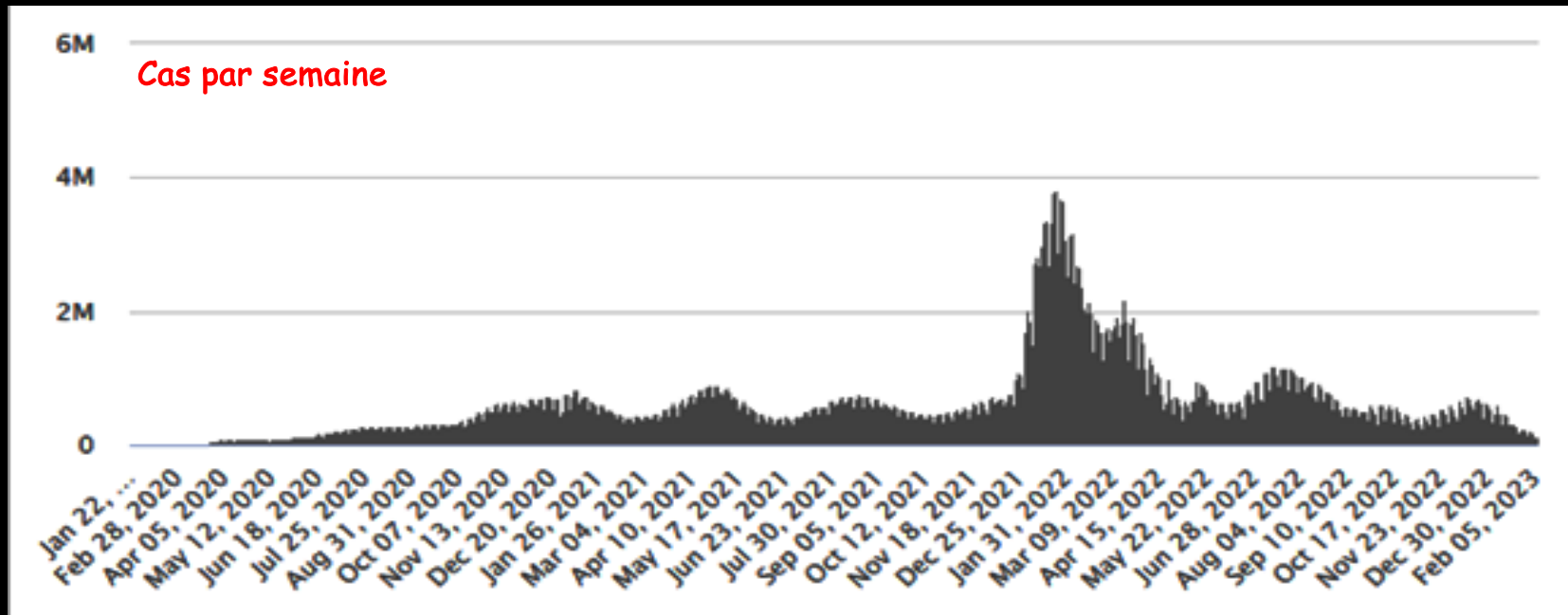


Cinétique des Variants SARS-CoV-2

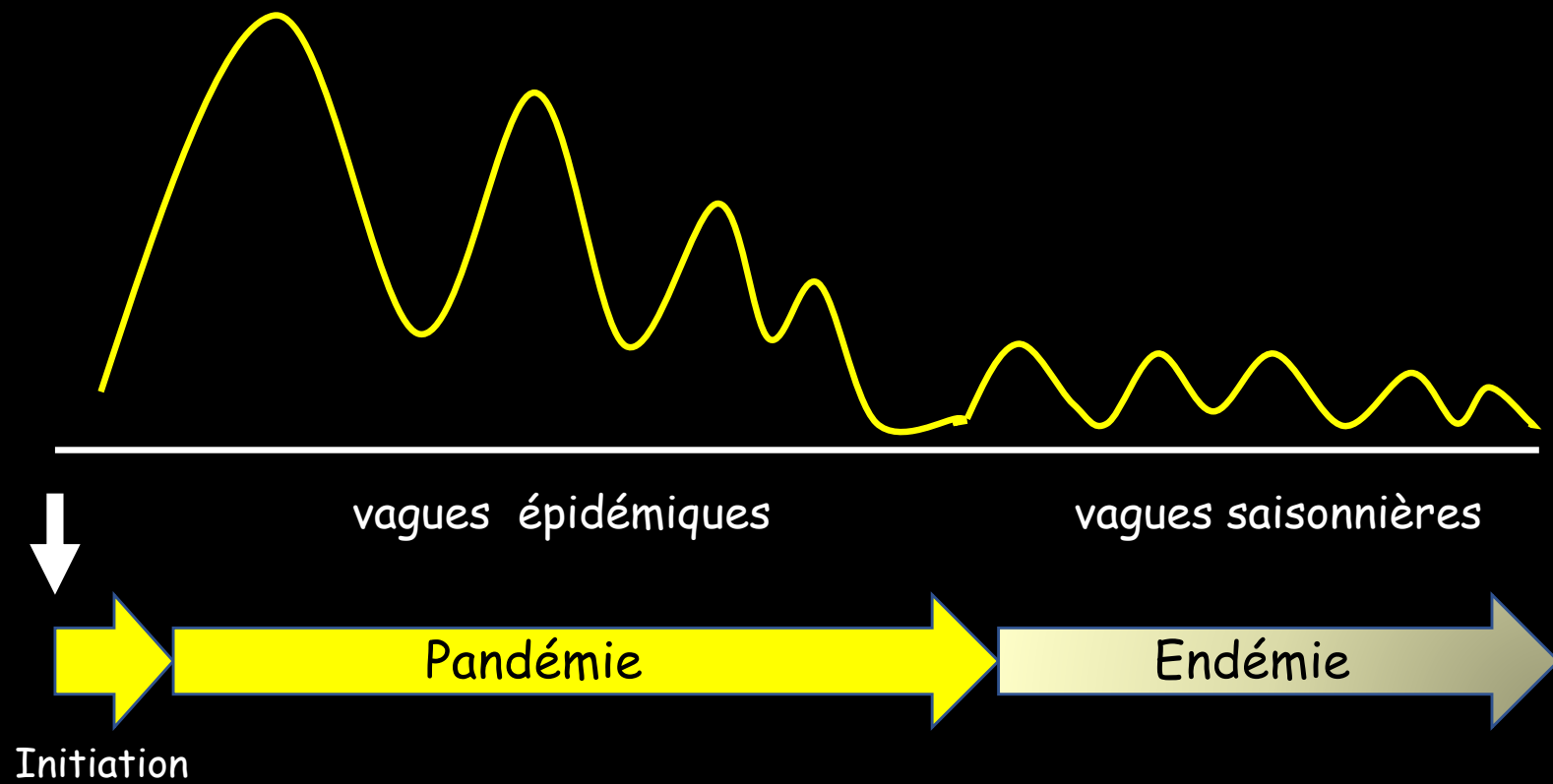
variants (Wuhan, alpha, delta, omicron BA-1, BA-2, BA-5...)



Evolution mondiale des cas et des décès 2020-2022



Evolution des pandémies

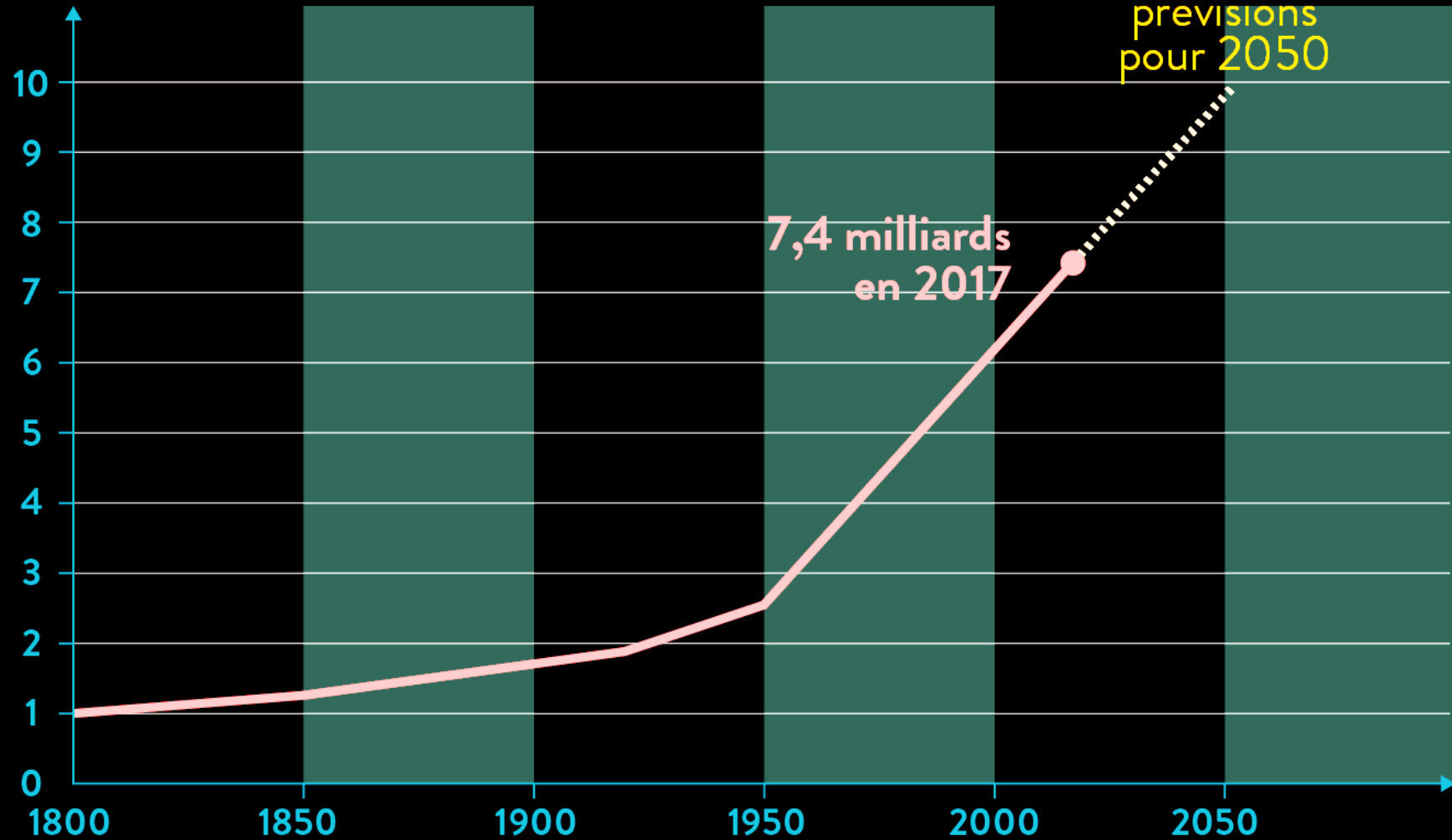


Facteurs de risques des pandémies

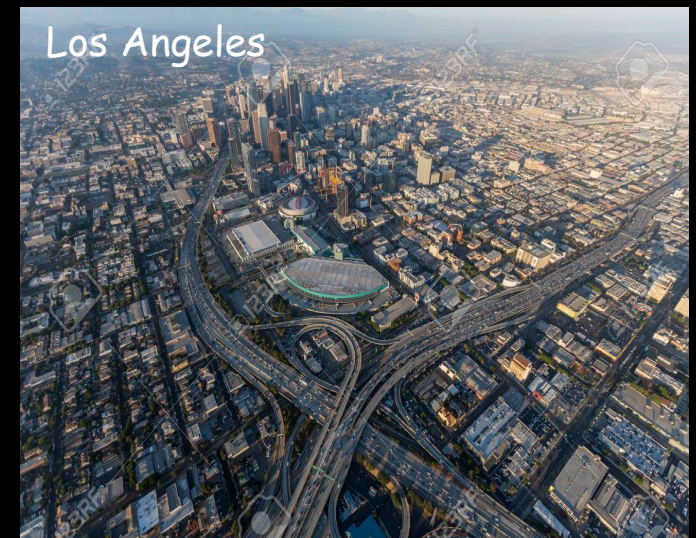
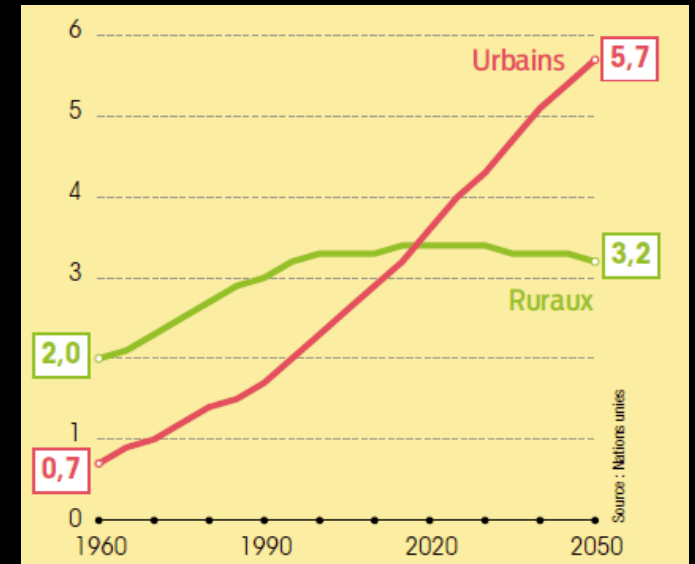
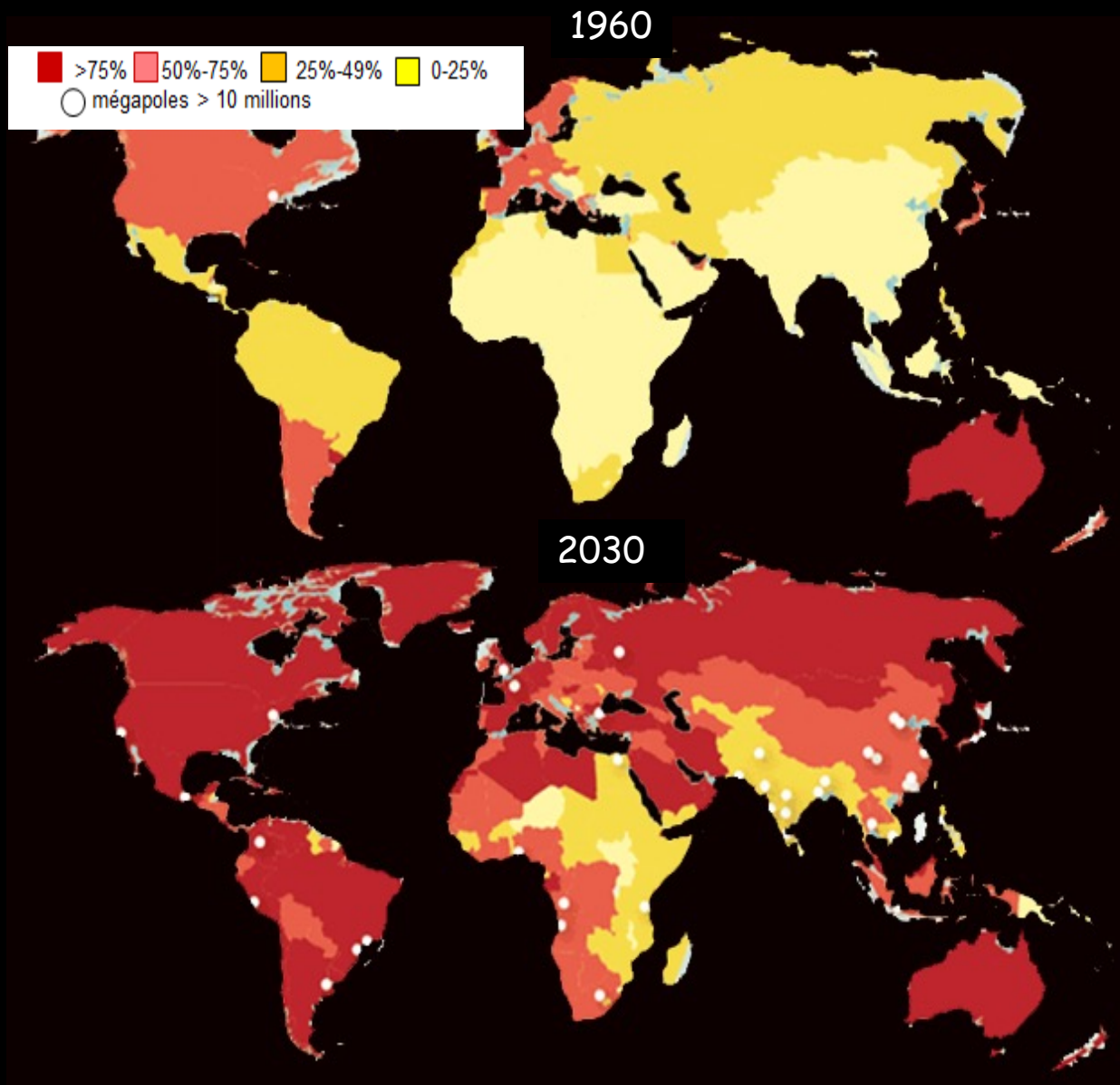
- Croissance démographique
- Mobilité par transport aérien
- Vieillesse et fragilité des populations
- Réchauffement climatique

Croissance démographique

en milliards



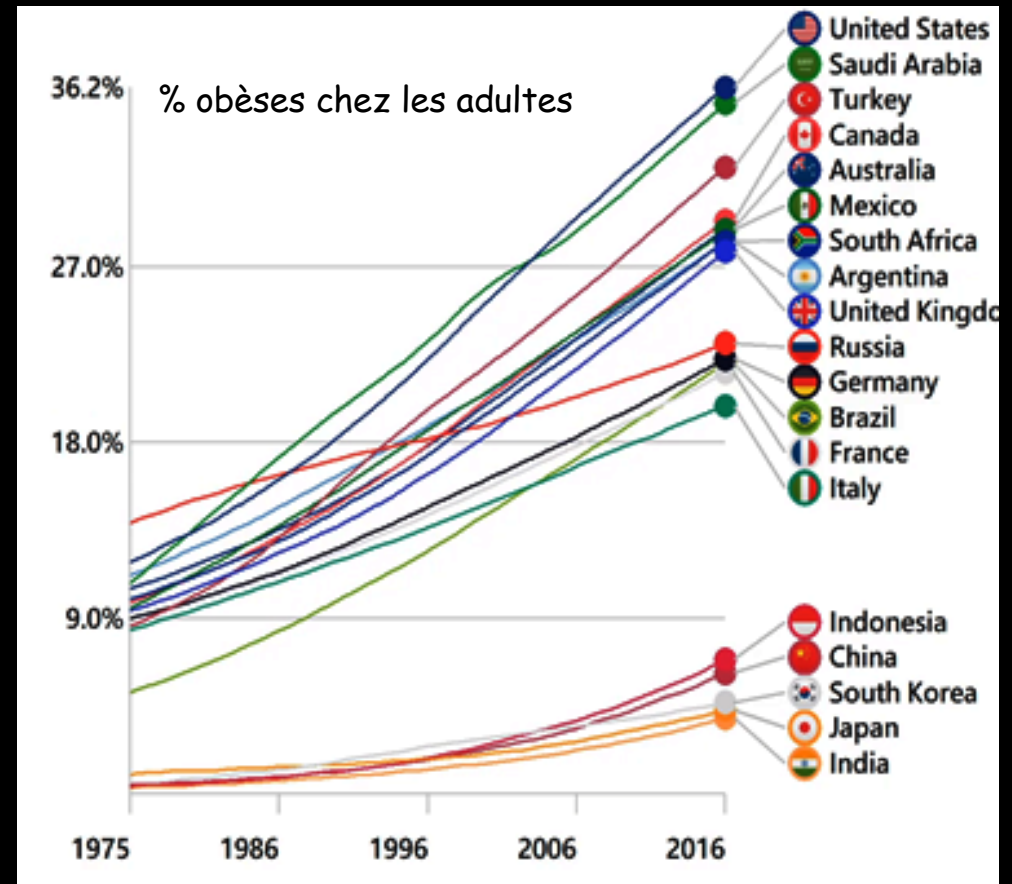
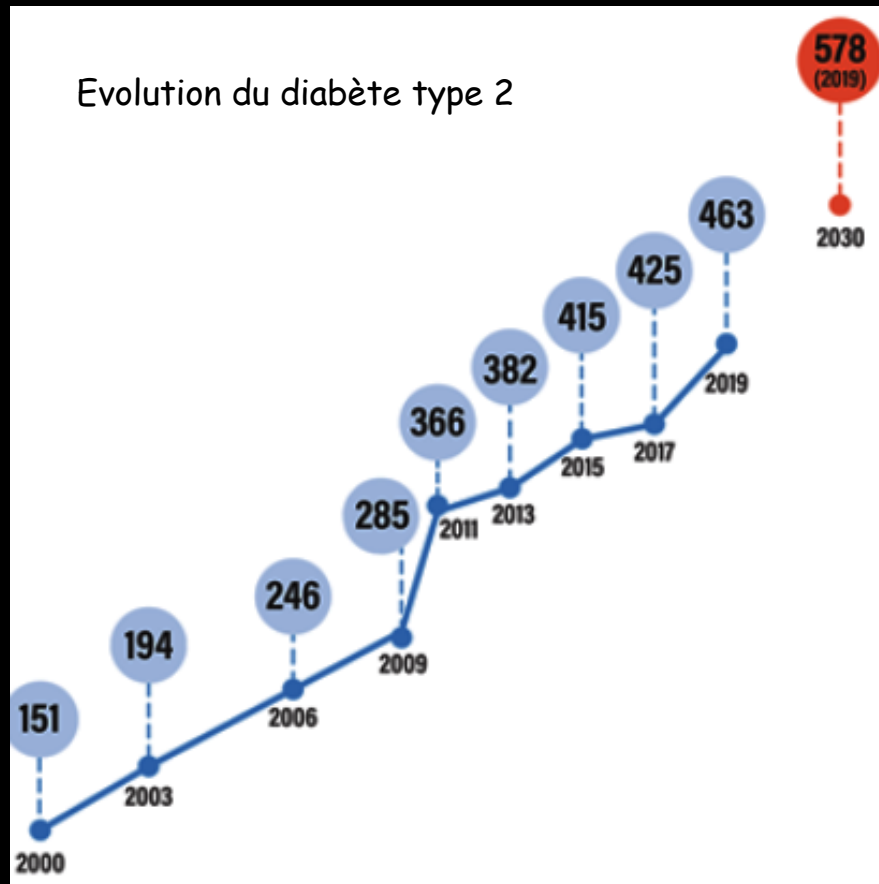
Urbanisation et mégapôles



Transports aériens mondiaux 2019



Pandémies silencieuses non-transmissibles



Pandémies résultant de facteurs nutritionnels, toxiques et socio-économiques (pauvreté)

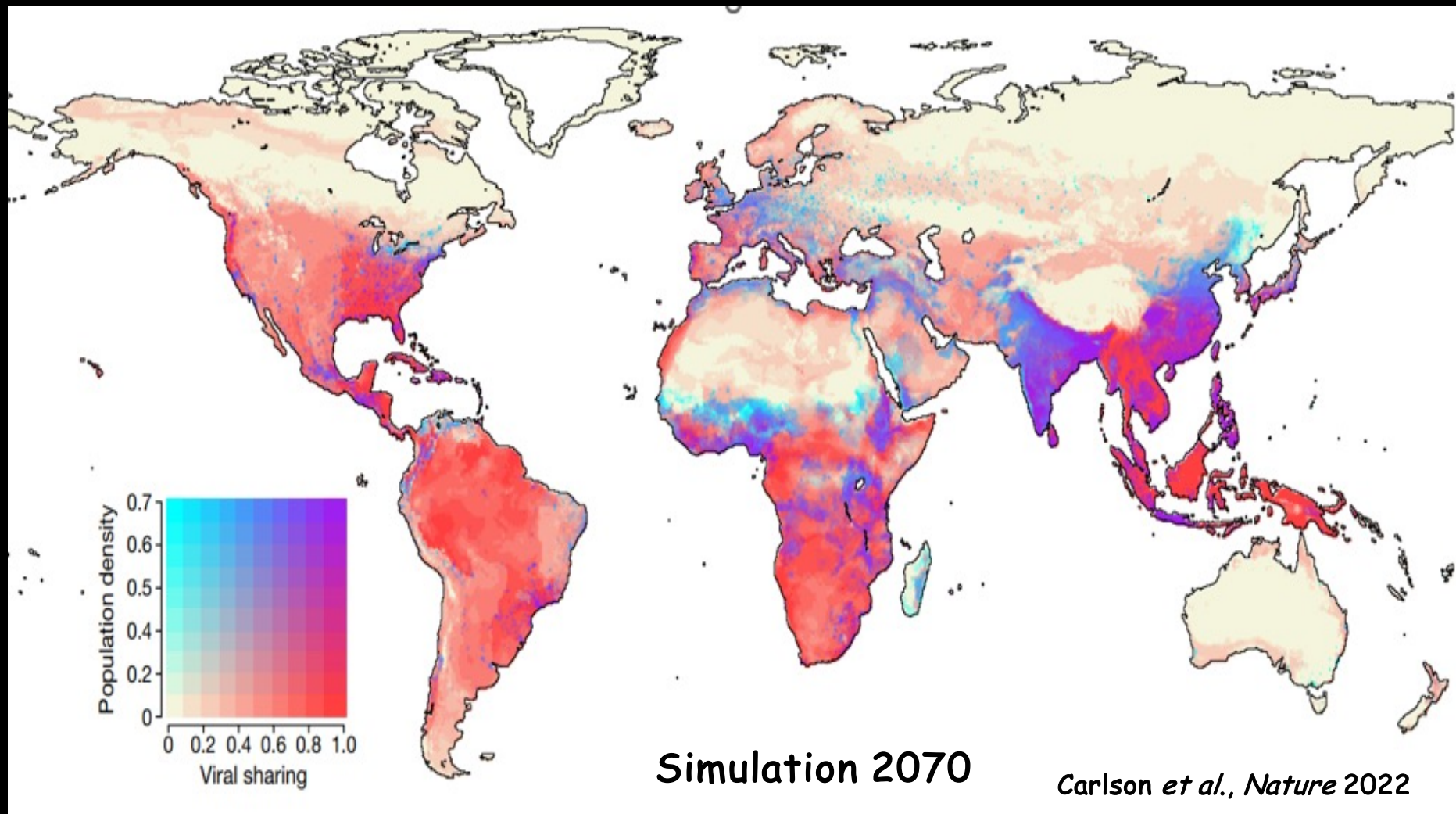


Diabète 463 millions,
Obésité 650 millions
Surpoids 1,9 milliard
HTA 1 milliard
BPCO 175 millions
Cancers 18,1 millions nx cas/an

Le réchauffement climatique

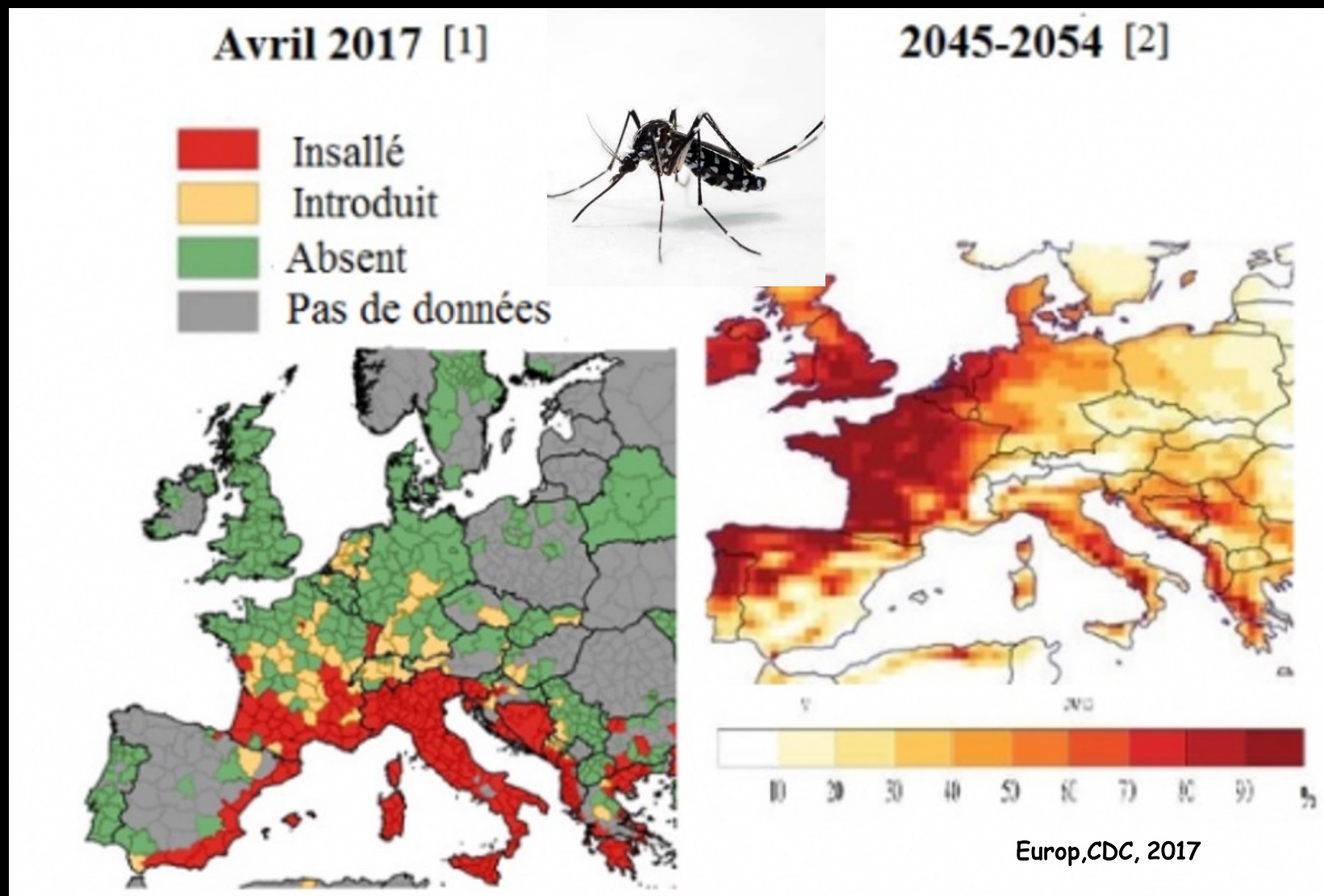
- Migrations humaines et animales
- Catastrophes climatiques (sécheresse, inondations, tempêtes...).
- Fonte des glaces...

Le réchauffement climatique accroît le risque de transmission des virus: les points chauds



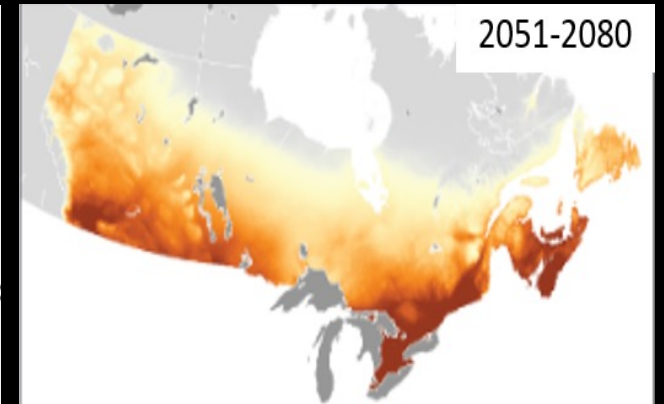
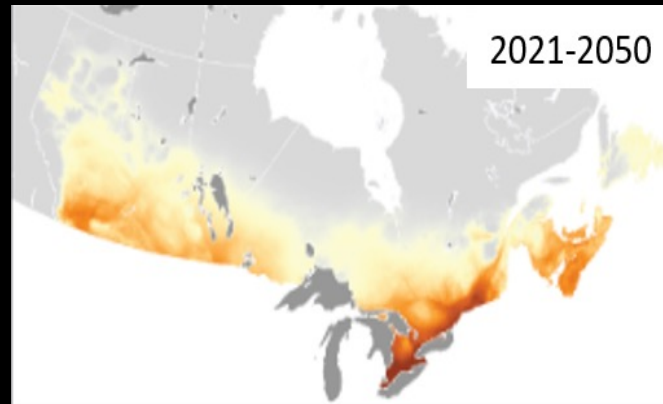
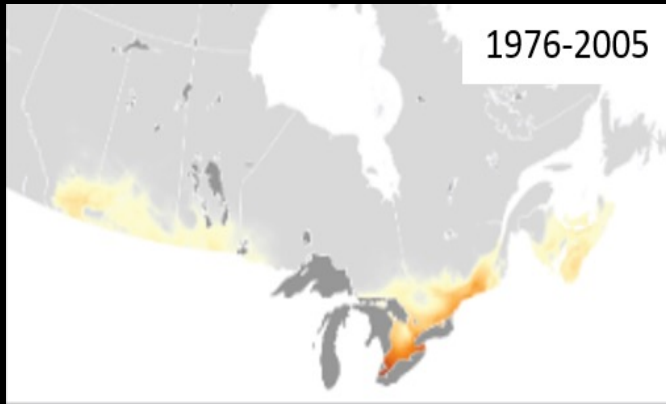
- Déforestations et extension des zones d'élevage et d'agriculture
- >10 000 virus capables d'infecter l'homme circulent chez les mammifères sauvages (3139 espèces)
- Le réchauffement climatique augmente le risque de transmission à l'homme (x 4000 fois).
- Points chauds à risque d'émergence de zoonoses: Sahel, Ethiopie, Chine, Philippines,,,

Répartition nouvelle des vecteurs

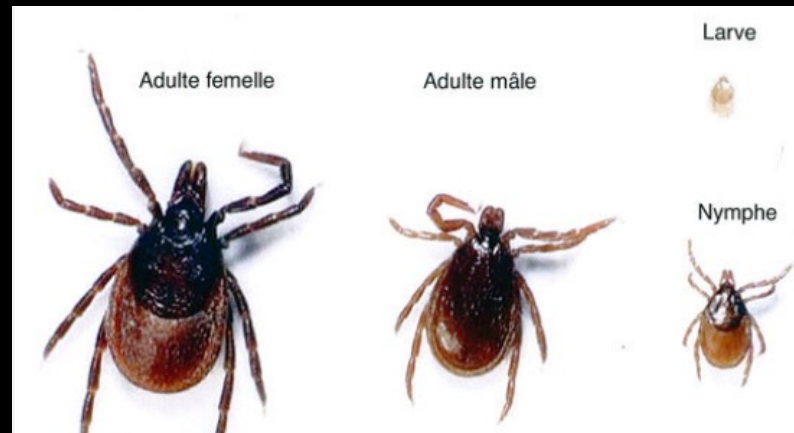


- Moustique tigre (*Aedes albopictus*): vecteur de la dengue, du chikungunya, de zika
- 2014-2019: 31 cas de dengue autochtone en France,

L'extension de la maladie de Lyme au Canada



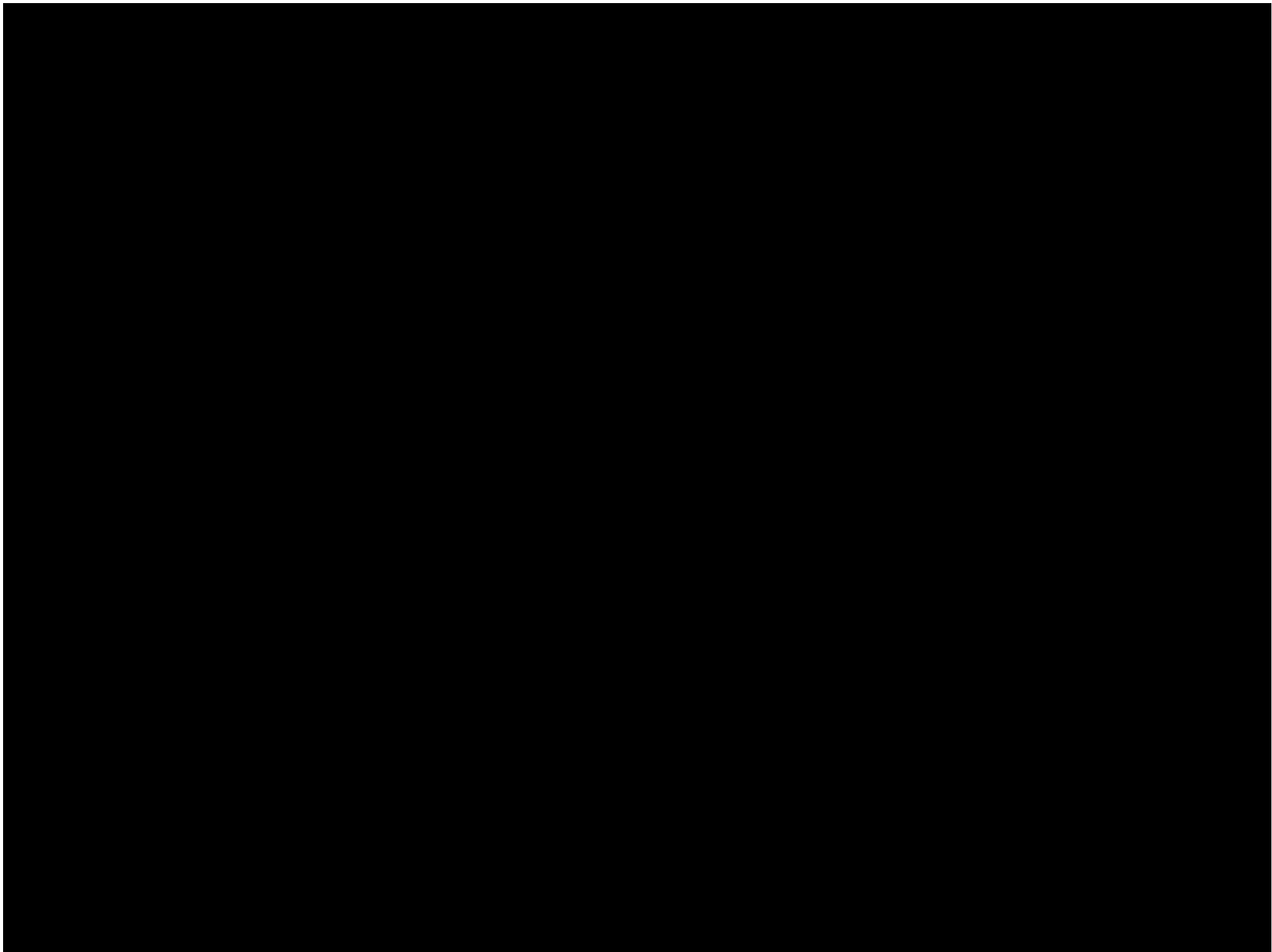
Températures favorables aux tiques

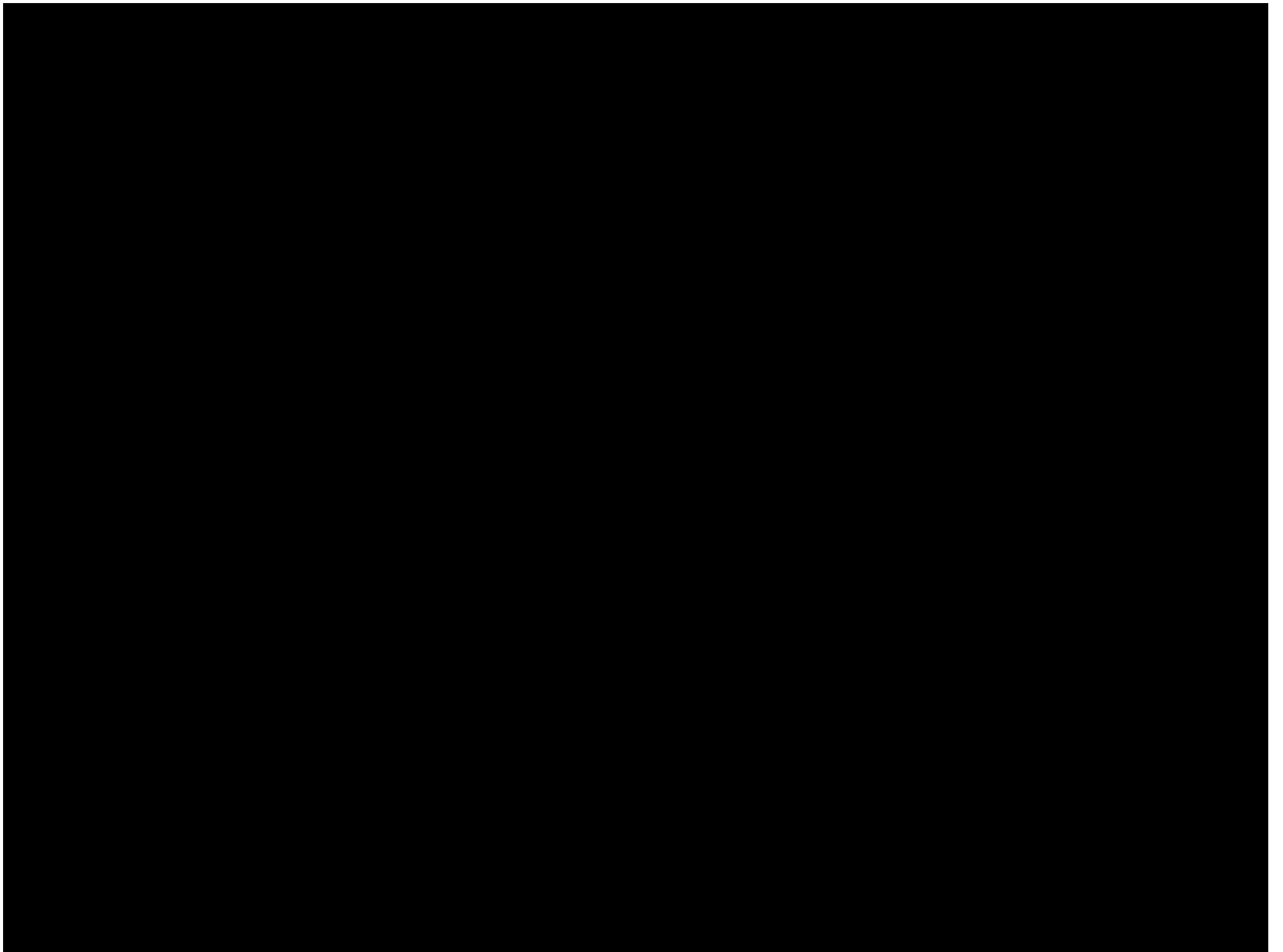


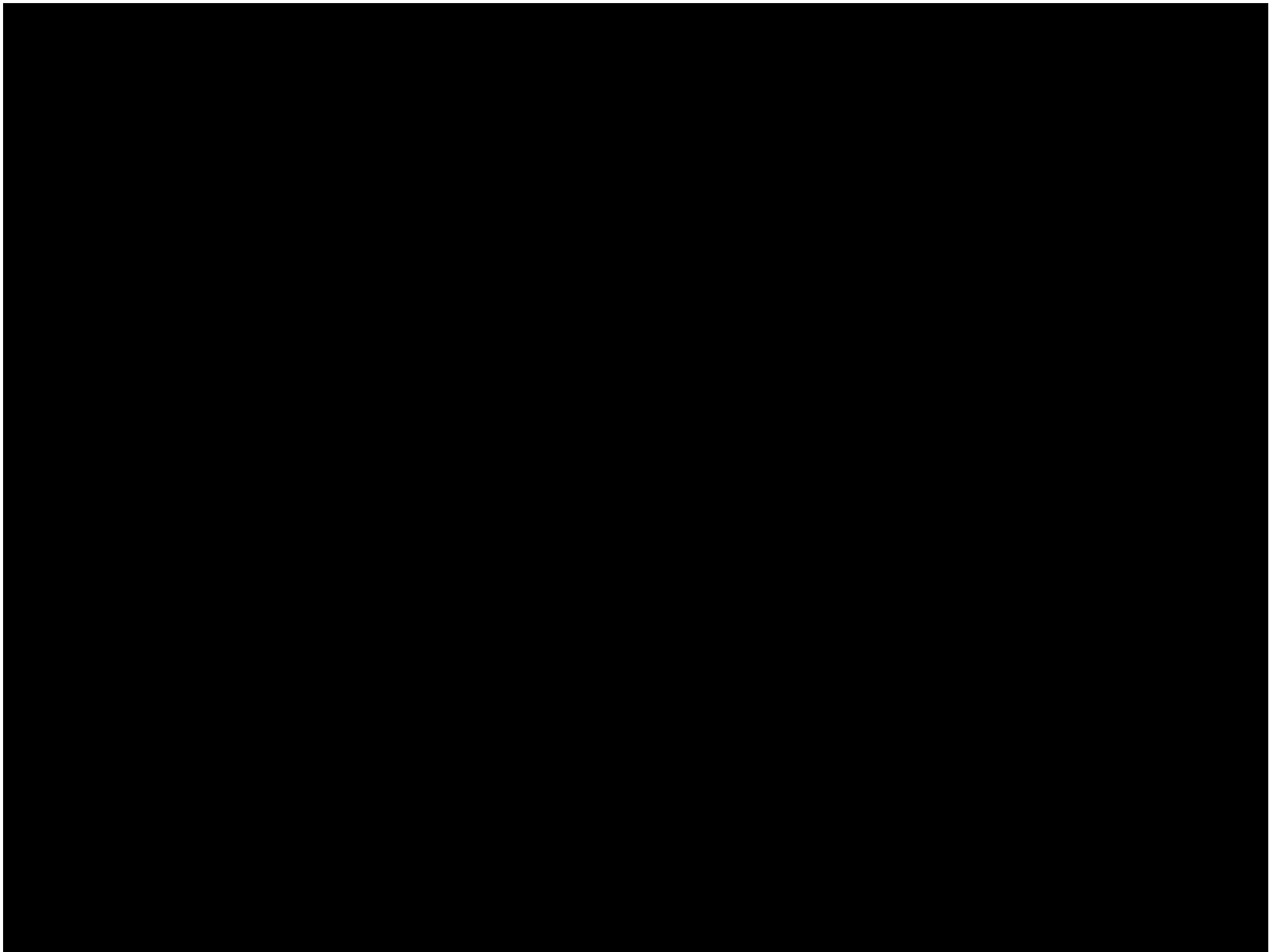
Tiques : *Ixodes ricinus*

Atlas climatique du Canada

Merci de votre attention







Transmission hydrique

Exemple du choléra



Vibrio cholerae

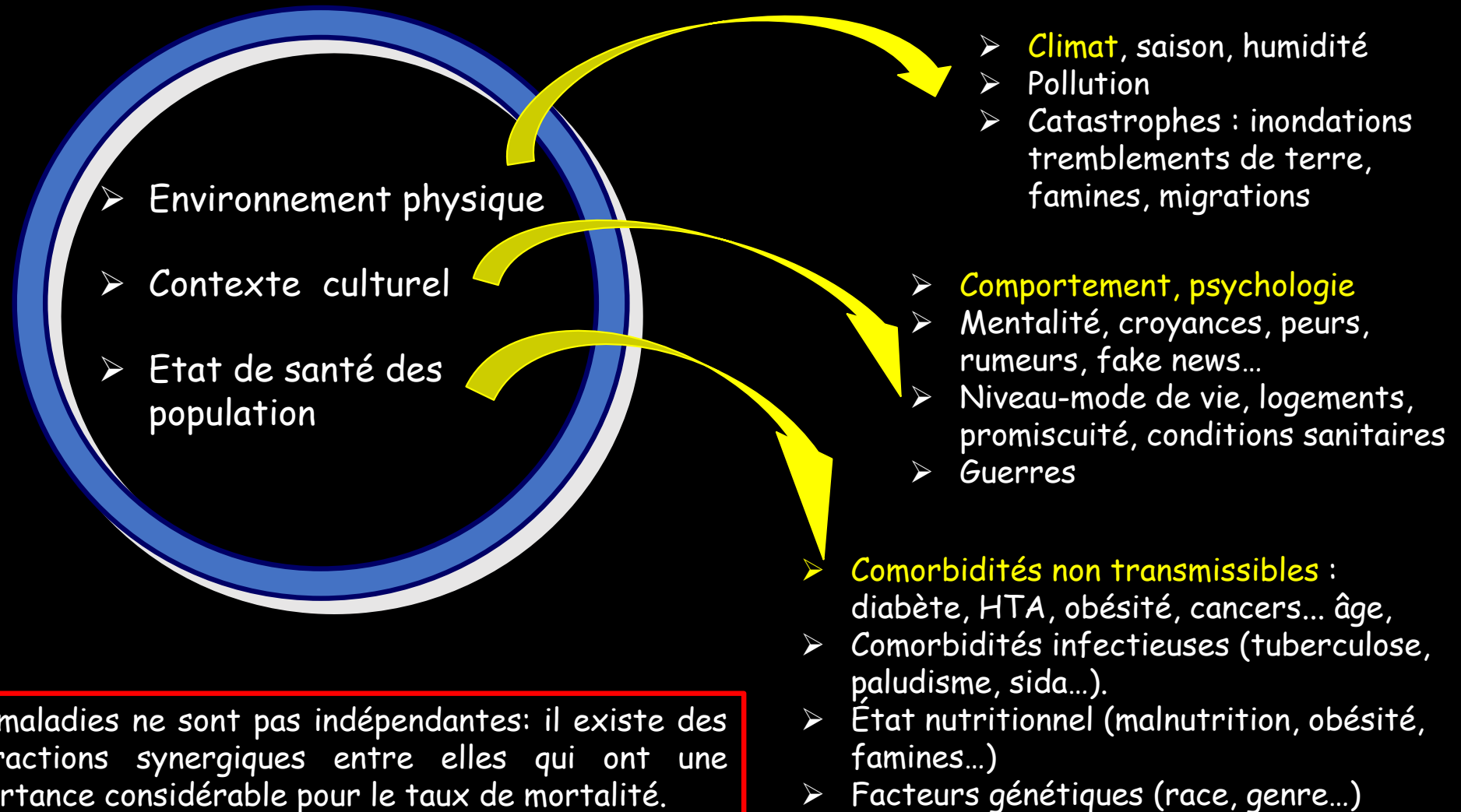


copépodes

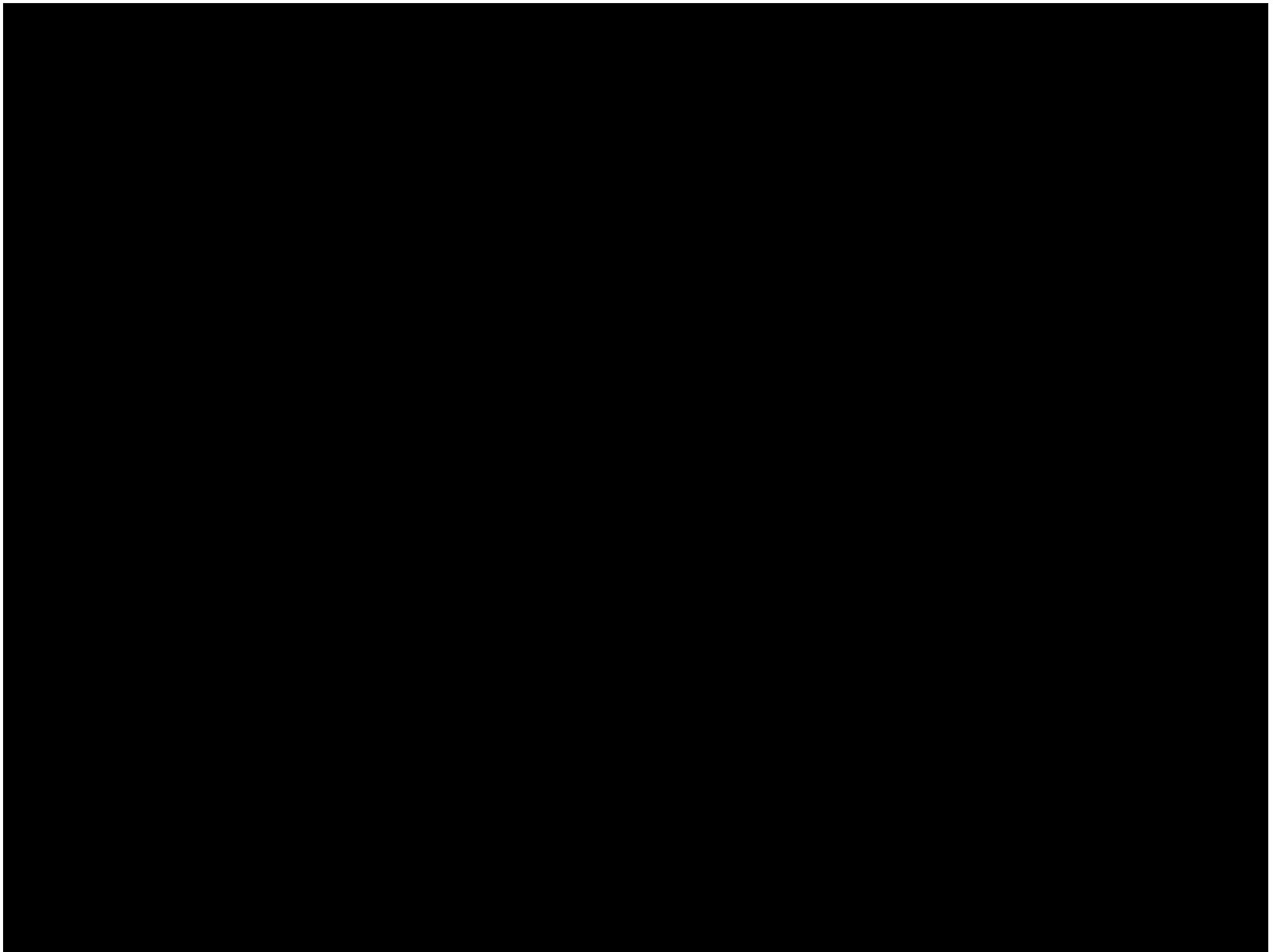


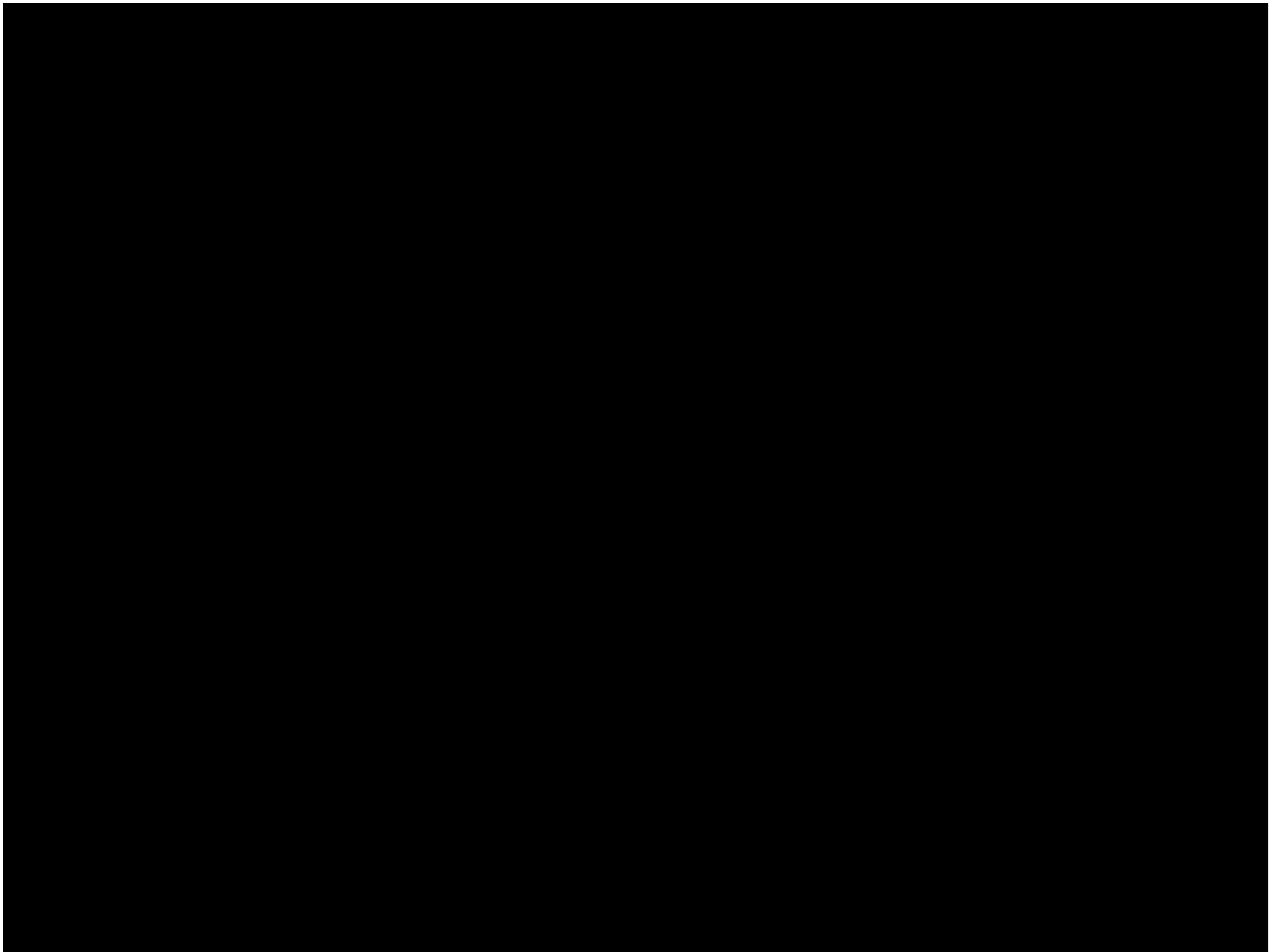
Transmission aéroportée
Transmission hydrique
Transmission vectorielle

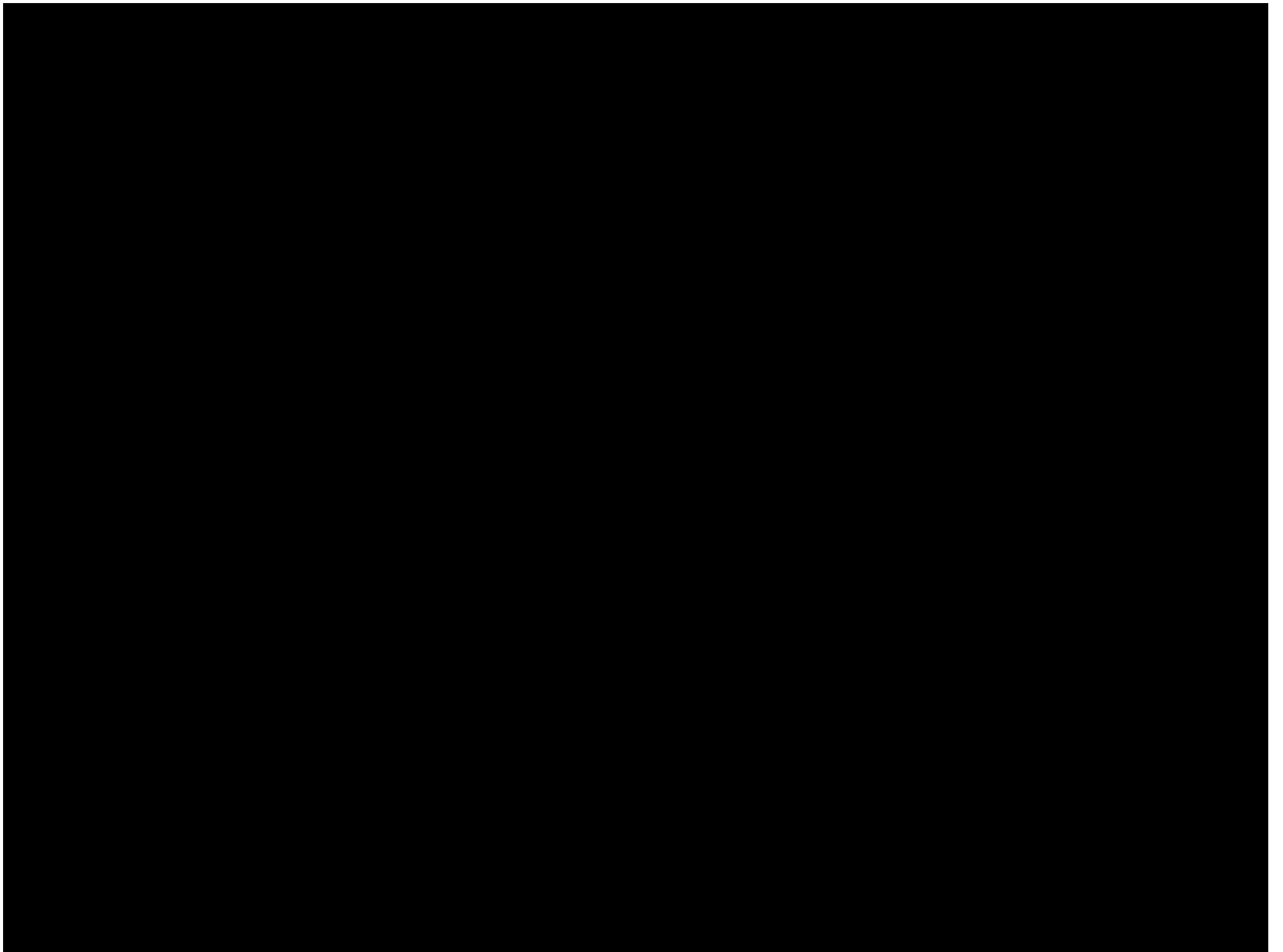
Les pandémies



Les maladies ne sont pas indépendantes: il existe des interactions synergiques entre elles qui ont une importance considérable pour le taux de mortalité.







Modifier des régions par la déforestation, ou par la conversion de terres pour l'élevage, l'agriculture ou la construction augmente la fréquence et l'intensité des contacts entre l'humain et la faune sauvage, et crée les conditions idéales pour des transferts viraux

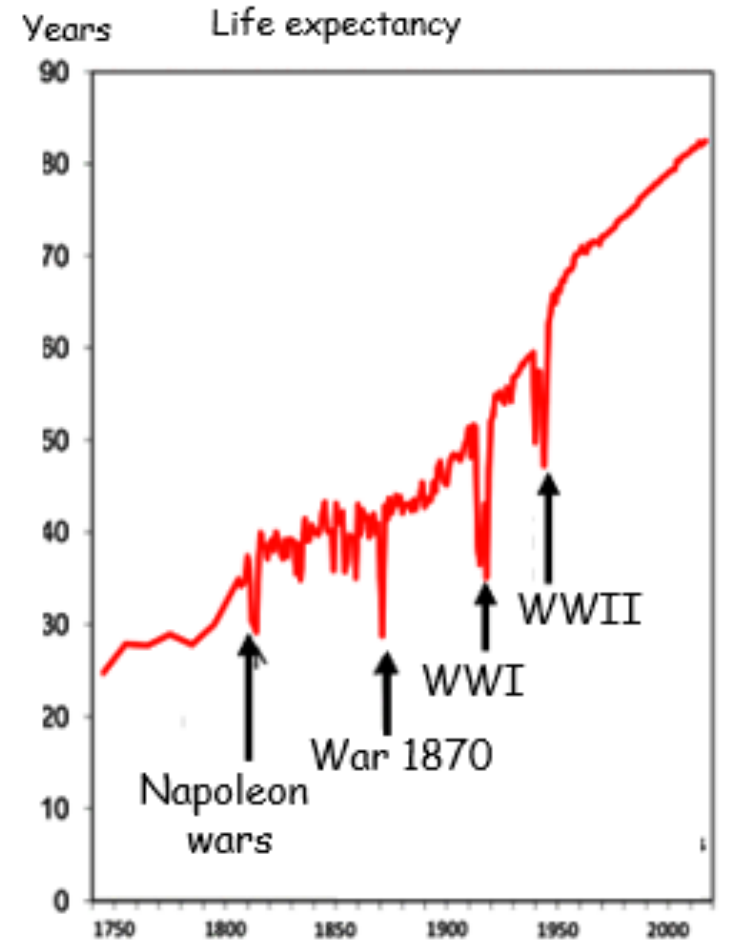
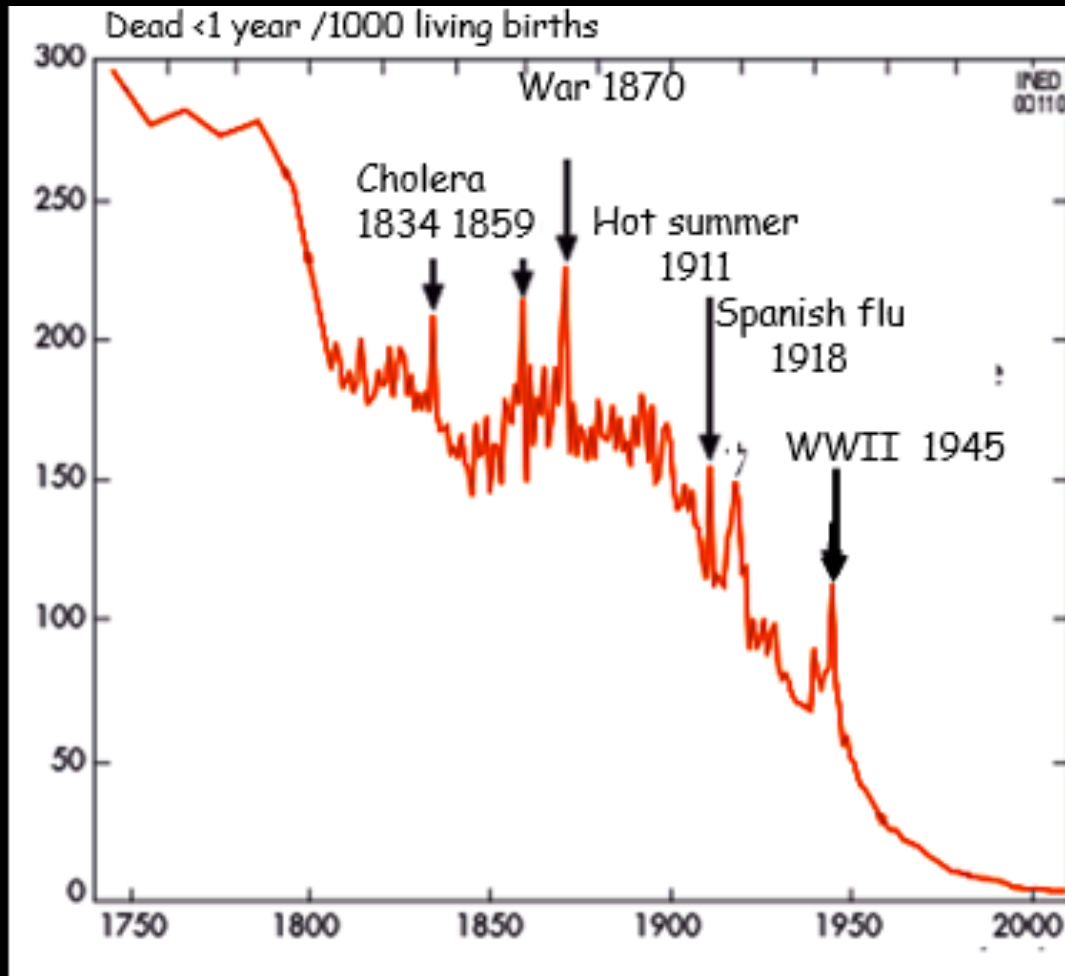
Sous l'effet du réchauffement climatique, le dégel de zones de pergélisol (ou permafrost) composées de glaces et de matières organiques, en Alaska, au Canada et en Russie, pourrait libérer des virus et des bactéries enfouis dans la glace depuis plus de 30 000 ans.

Le réchauffement climatique favorise aussi l'extension vers les régions tempérées d'insectes hématophages, vecteurs de virus, autrefois cantonnés aux régions chaudes

une surveillance épidémiologique régulière est nécessaire.

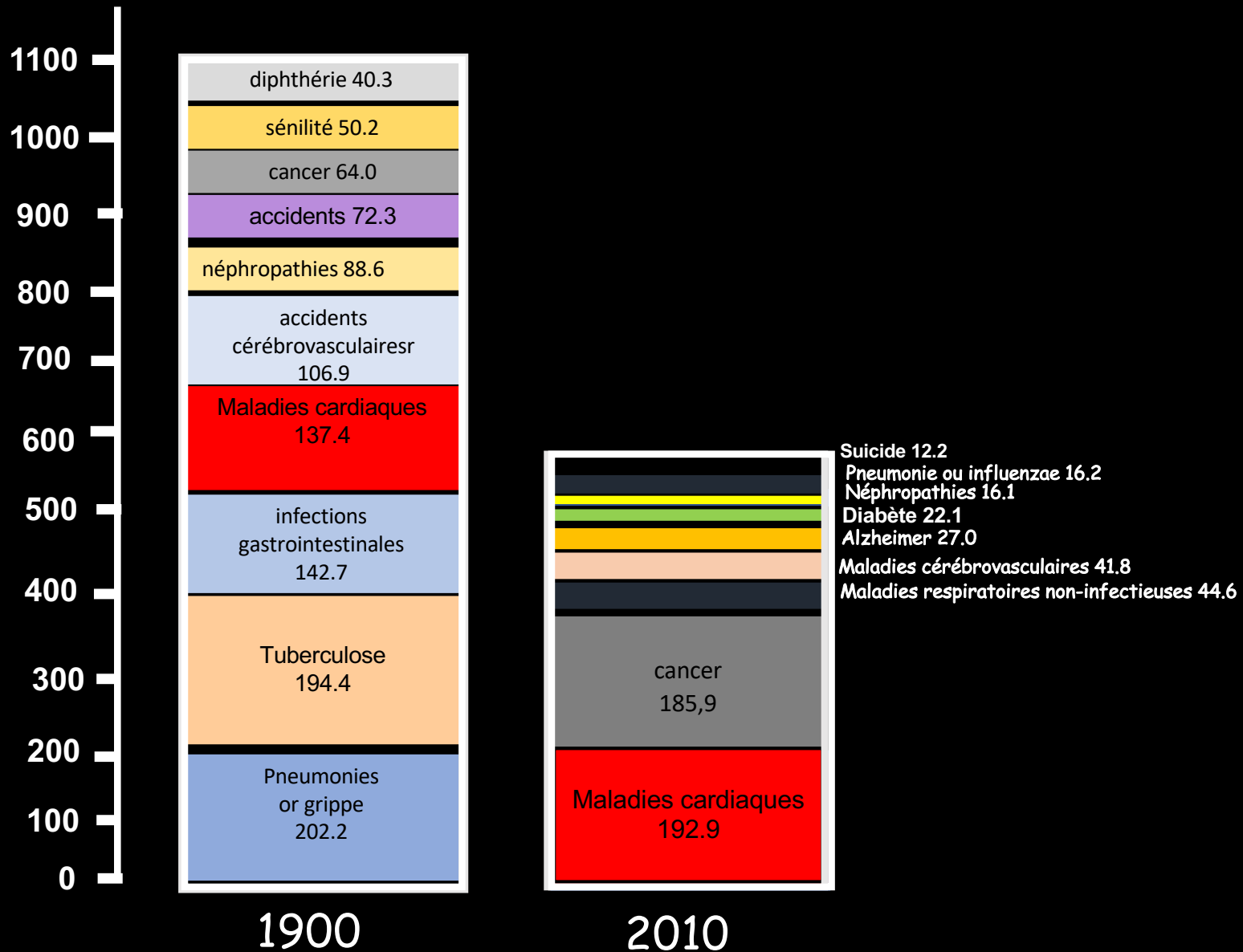
Aérosol

Espérance de vie en France



Mortalité mondiale selon la cause

N°décès /100 000



Concept de *syndémie* appliqué à la Covid-19

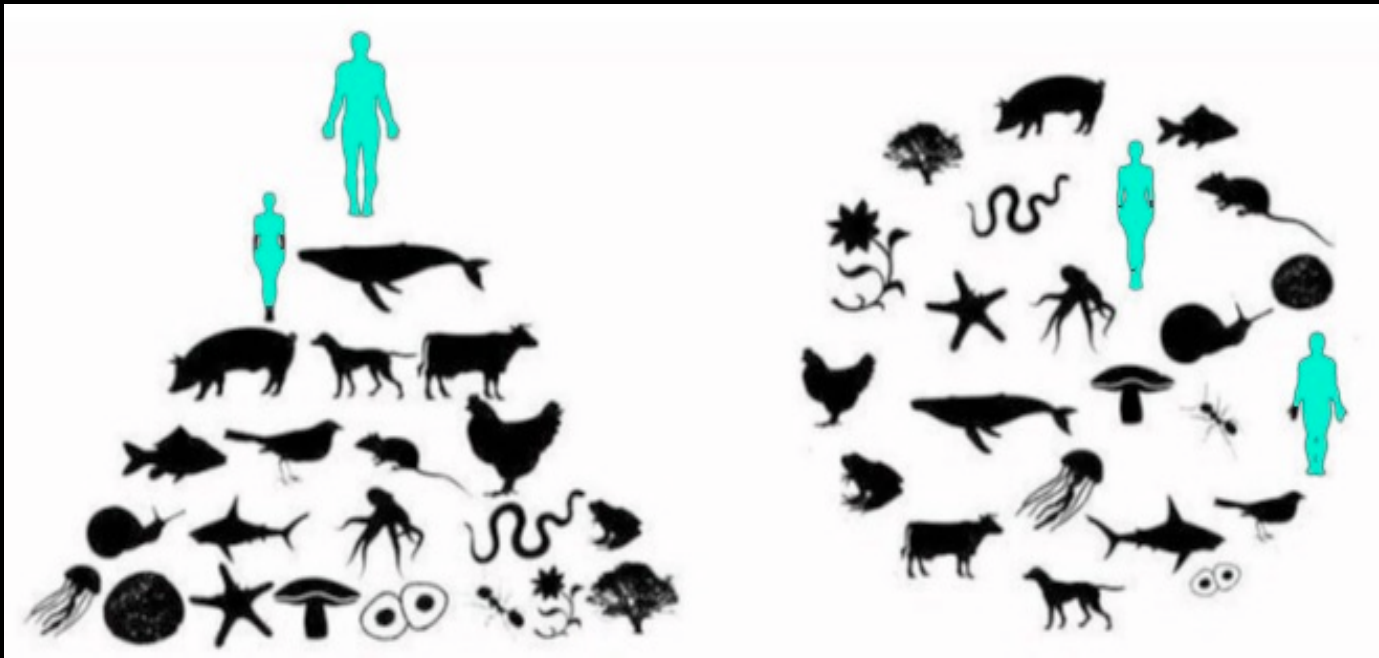
- **Les maladies ne sont pas indépendantes** : il existe des interactions synergiques entre elles, qui ont une importance considérable sur la mortalité des pandémies.
- **Une syndémie est une combinaison de maladies interagissant en synergie avec des facteurs biologiques et environnementaux**, aggravant les conséquences de la pandémie sur une population (anthropologue Merrill Singer ~ 1990) : concept d'abord appliqué au le SIDA, à la tuberculose et au paludisme.
- **La pandémie de Covid-19 se superpose à d'autres pandémies** infectieuses (SIDA, malaria, tuberculose) et à d'autres pandémies chroniques "silencieuses" (diabète, obésité, maladies cardiaques, cancers, bronchite chronique...), ce qui aggrave la mortalité de la pandémie.

La perspective syndémique

- La Covid-19 doit être **considérée globalement**, non seulement au niveau d'un pays mais aussi à celui du monde entier.
- L'approche syndémique peut conduire à des stratégies efficaces de **prévention multi-niveaux** (tenant compte des mentalités, facteurs socio-économiques, comportementaux et environnementaux, changements climatiques, pollution atmosphérique...).
- La réduction des limites entre maladies et santé humaine et animale (**One Health**) encourage les approches intégrées et alignées sur les priorités en matière de santé planétaire.

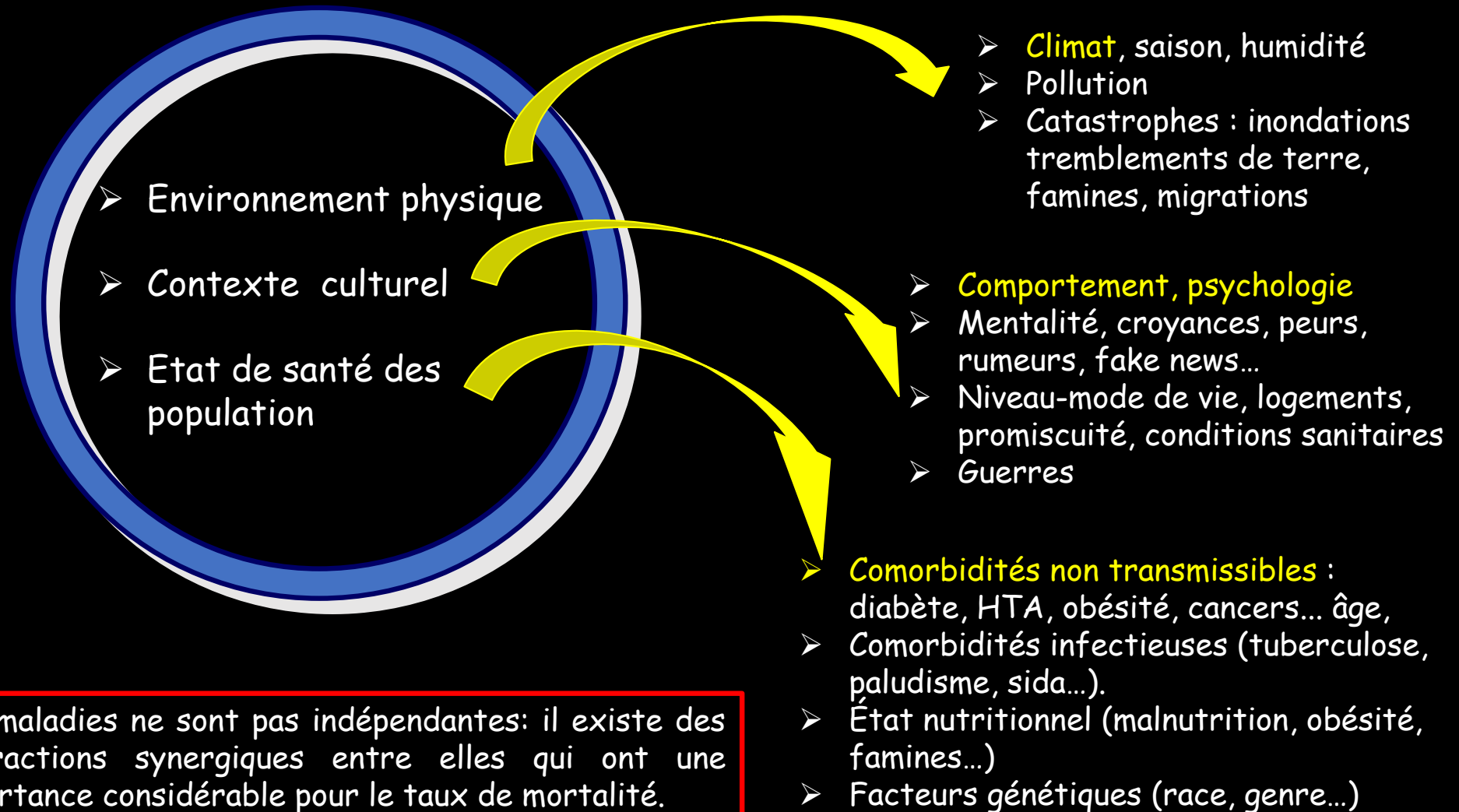
Vision anthropocentrique

Vision globale



Epidémies et environnement

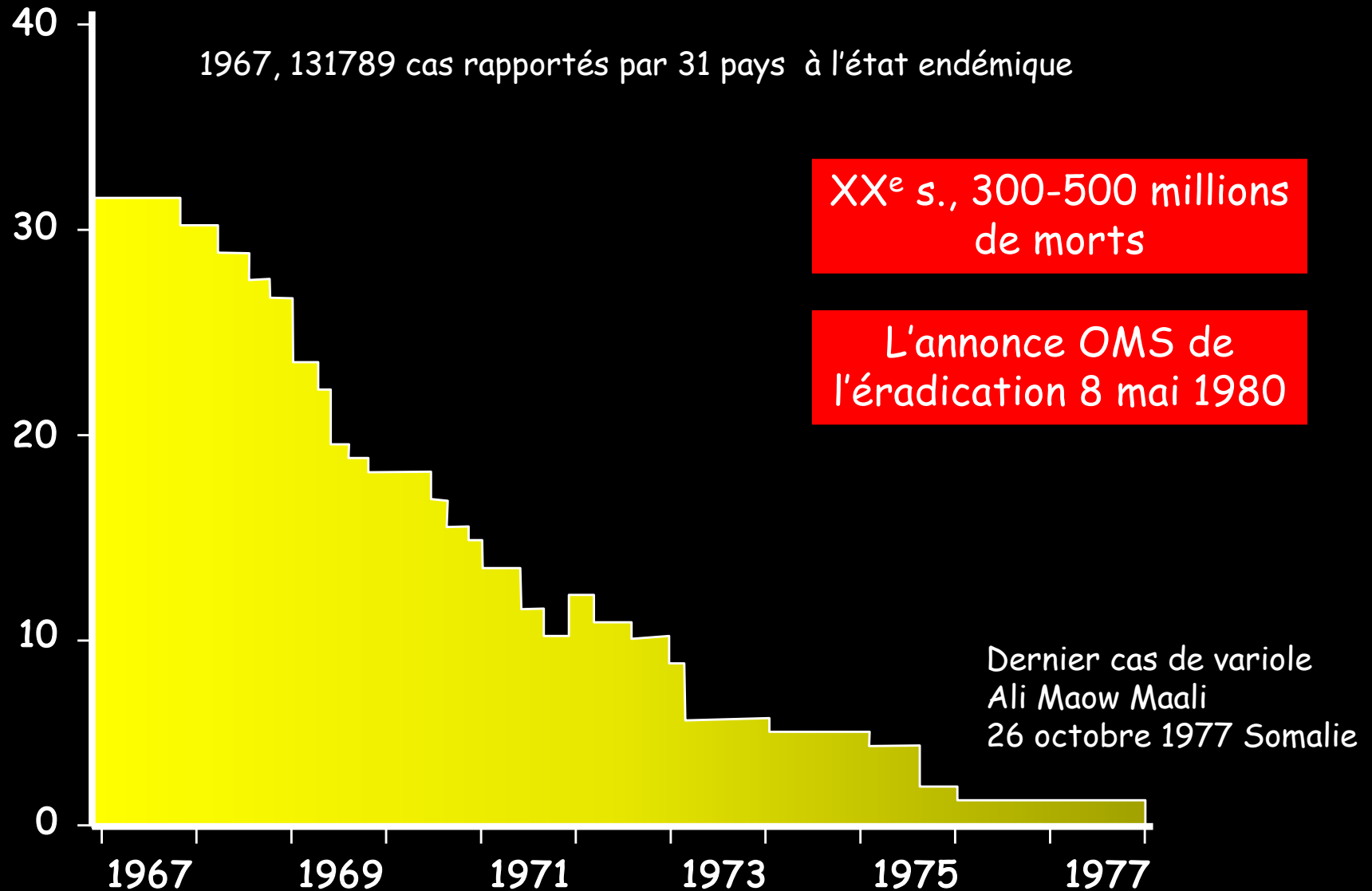
La stratégie de lutte doit tenir compte de nombreux autres facteurs

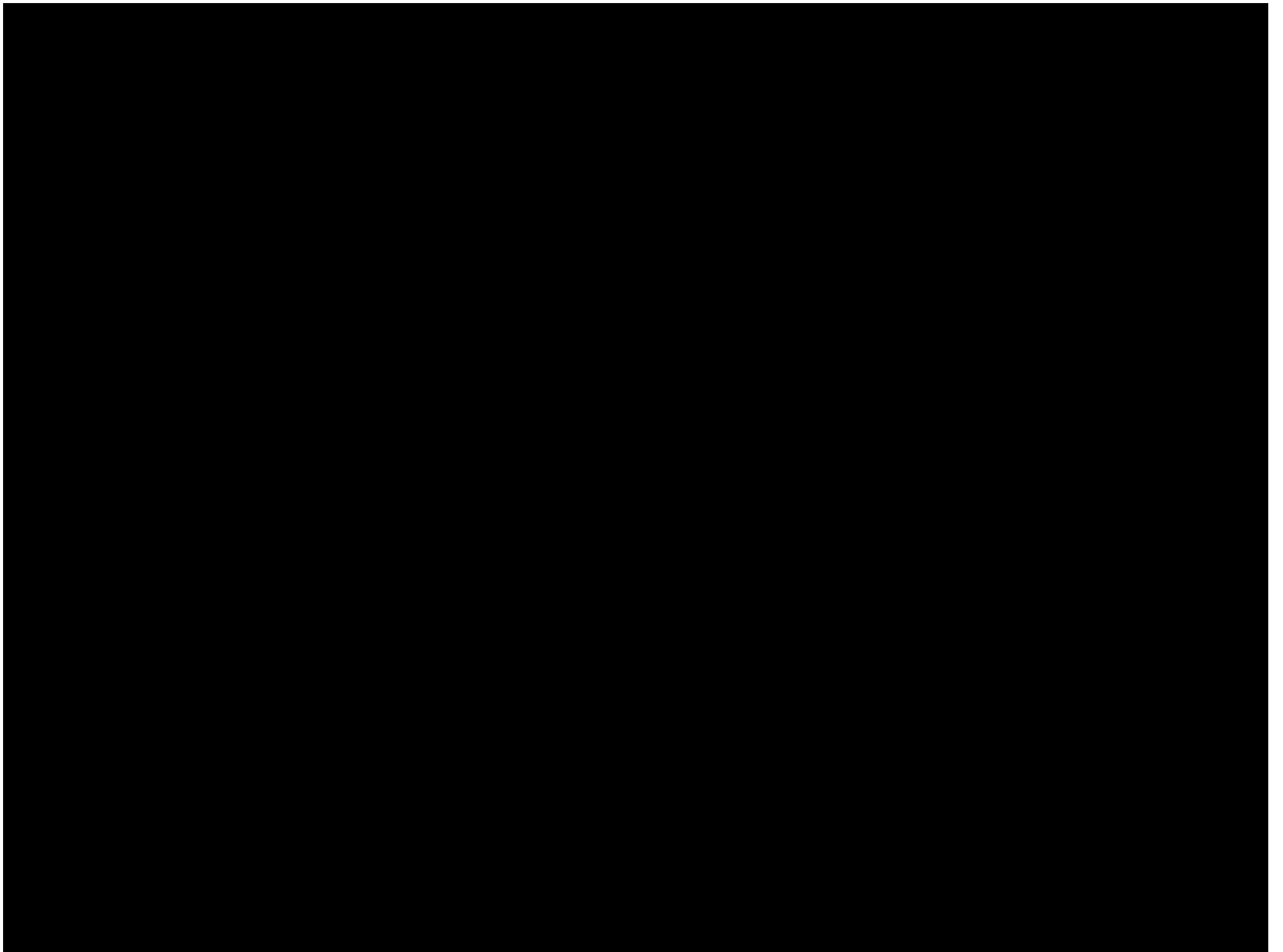


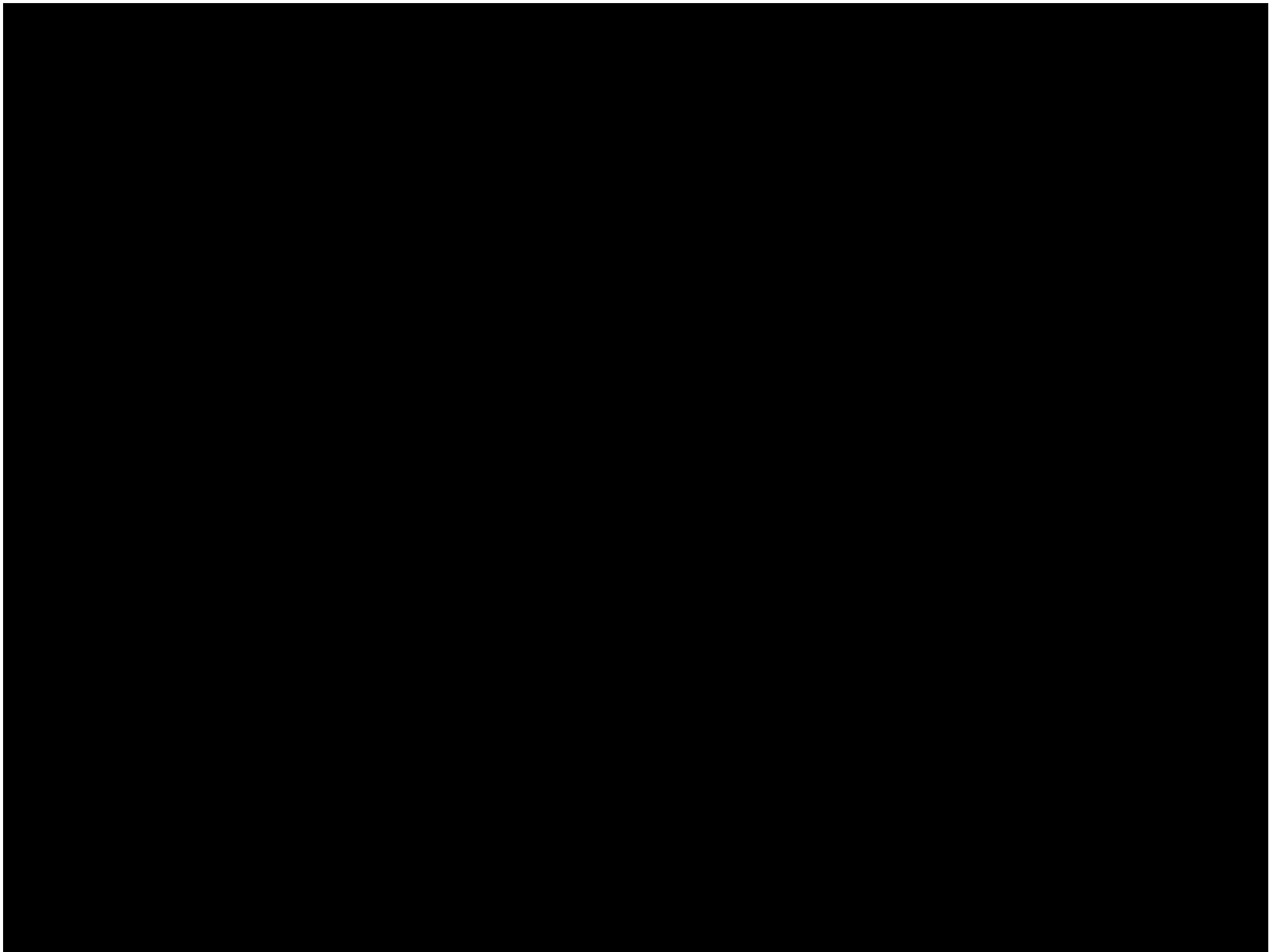
Les maladies ne sont pas indépendantes: il existe des interactions synergiques entre elles qui ont une importance considérable pour le taux de mortalité.

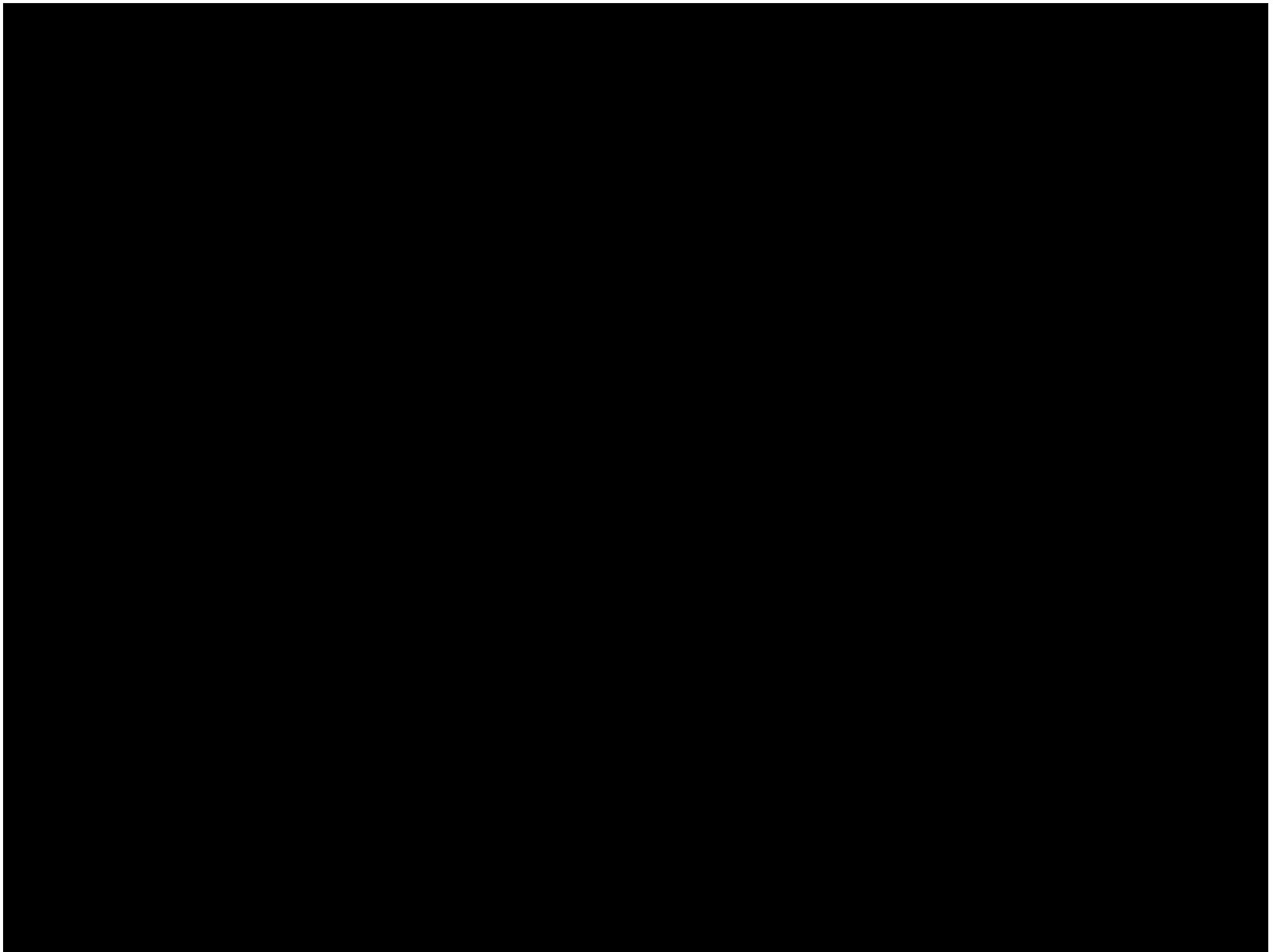
La campagne mondiale d'éradication de la variole (1967-1977)

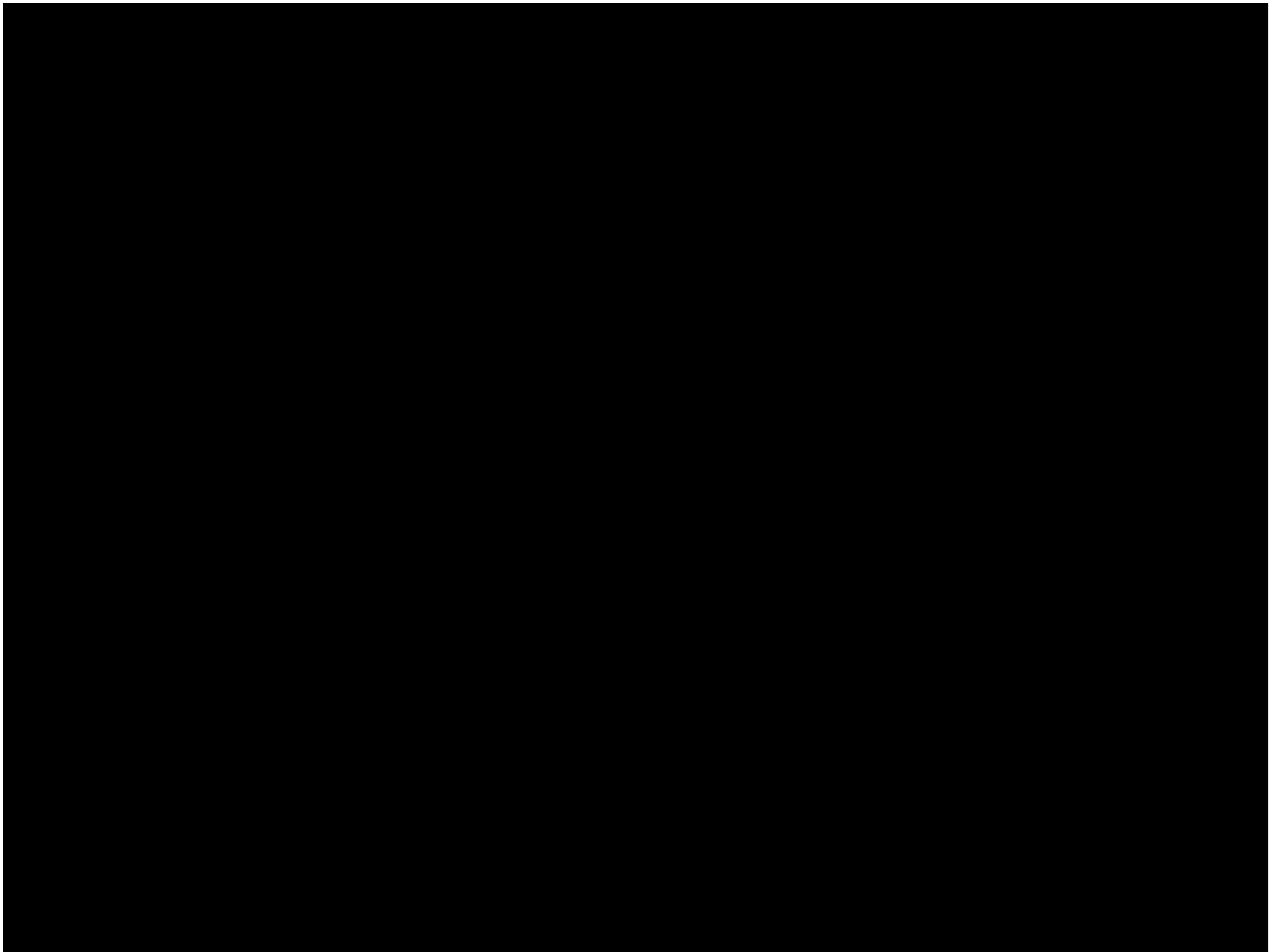
Nombre de pays
déclarant la variole

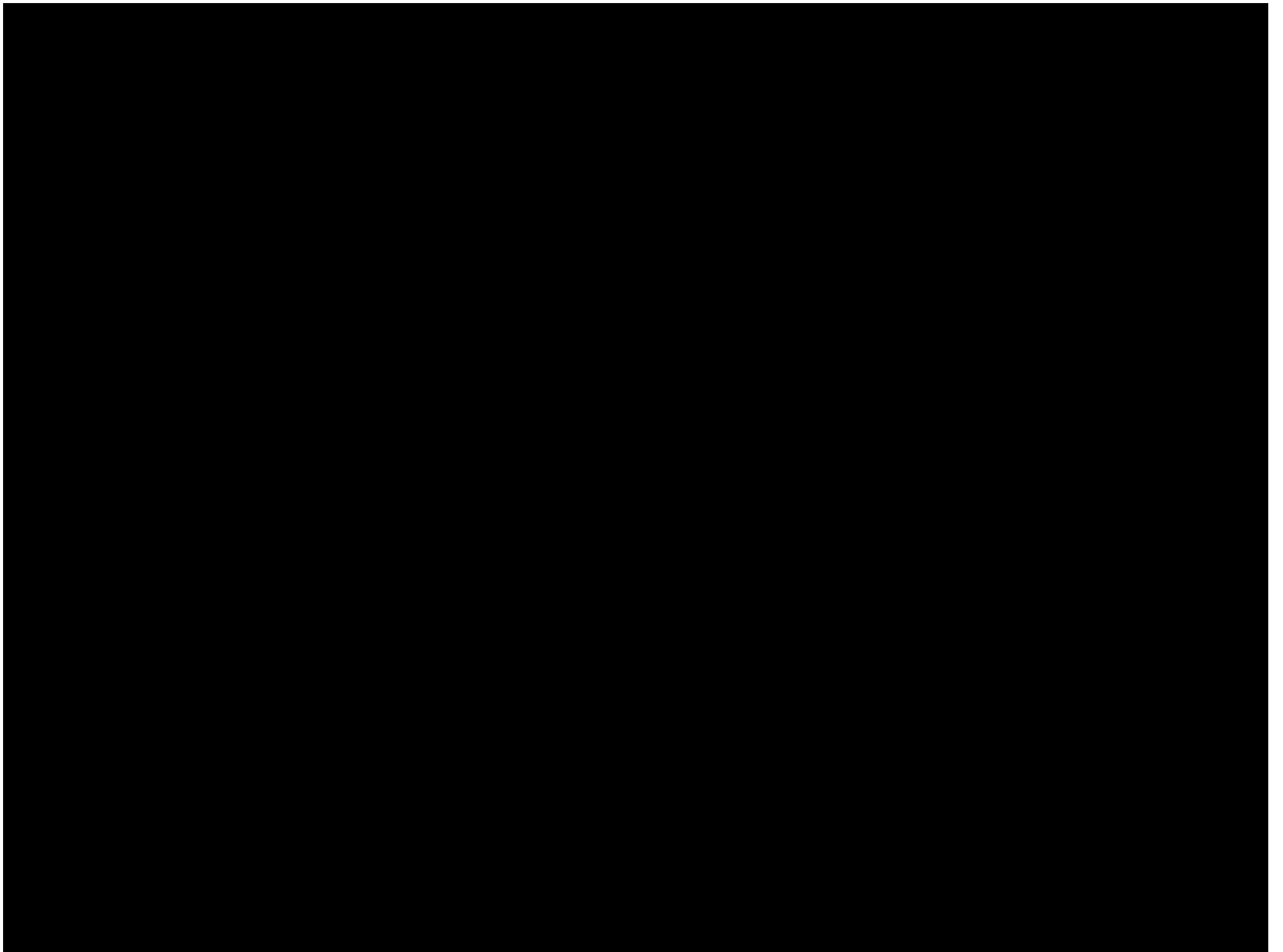


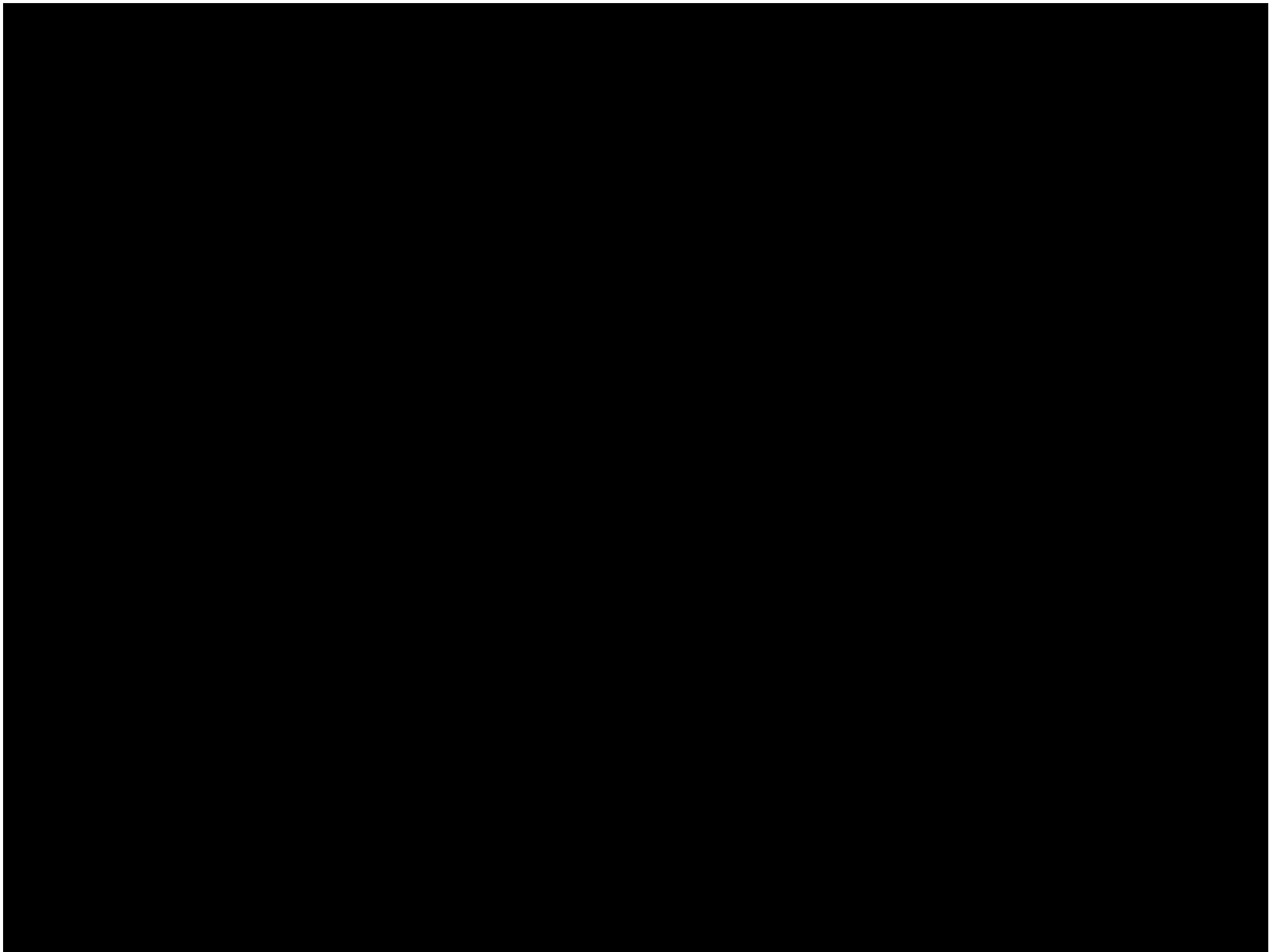


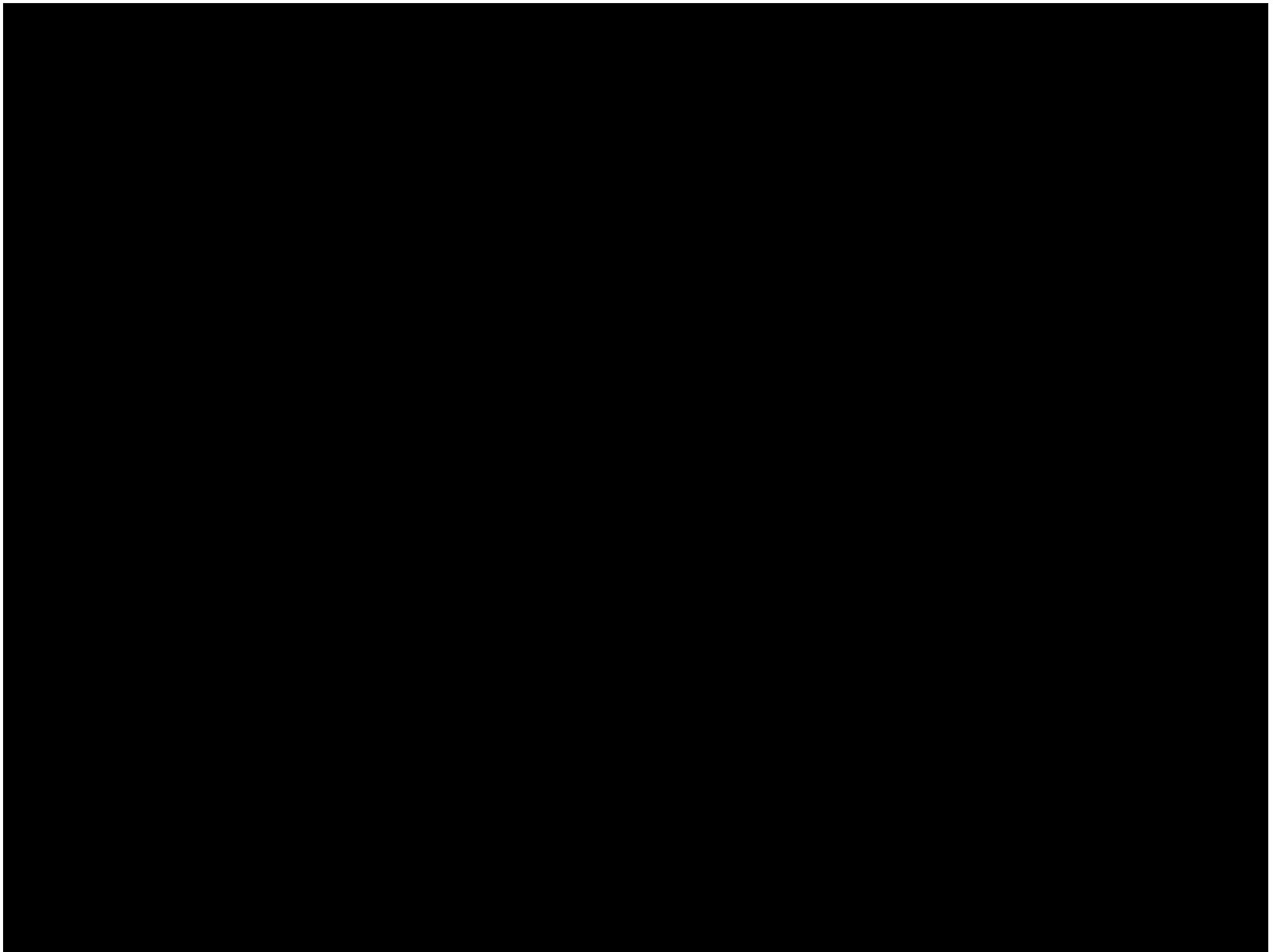


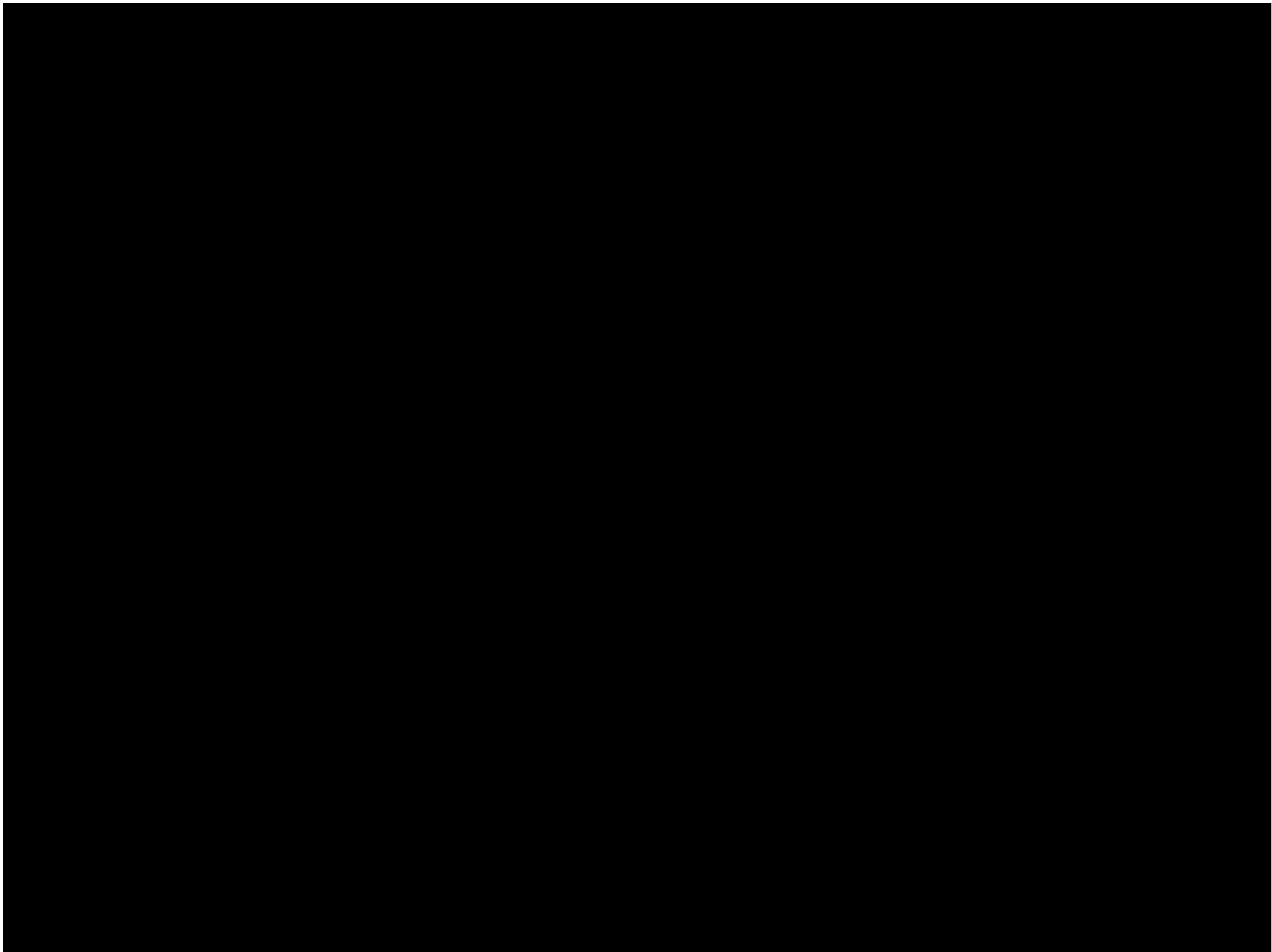


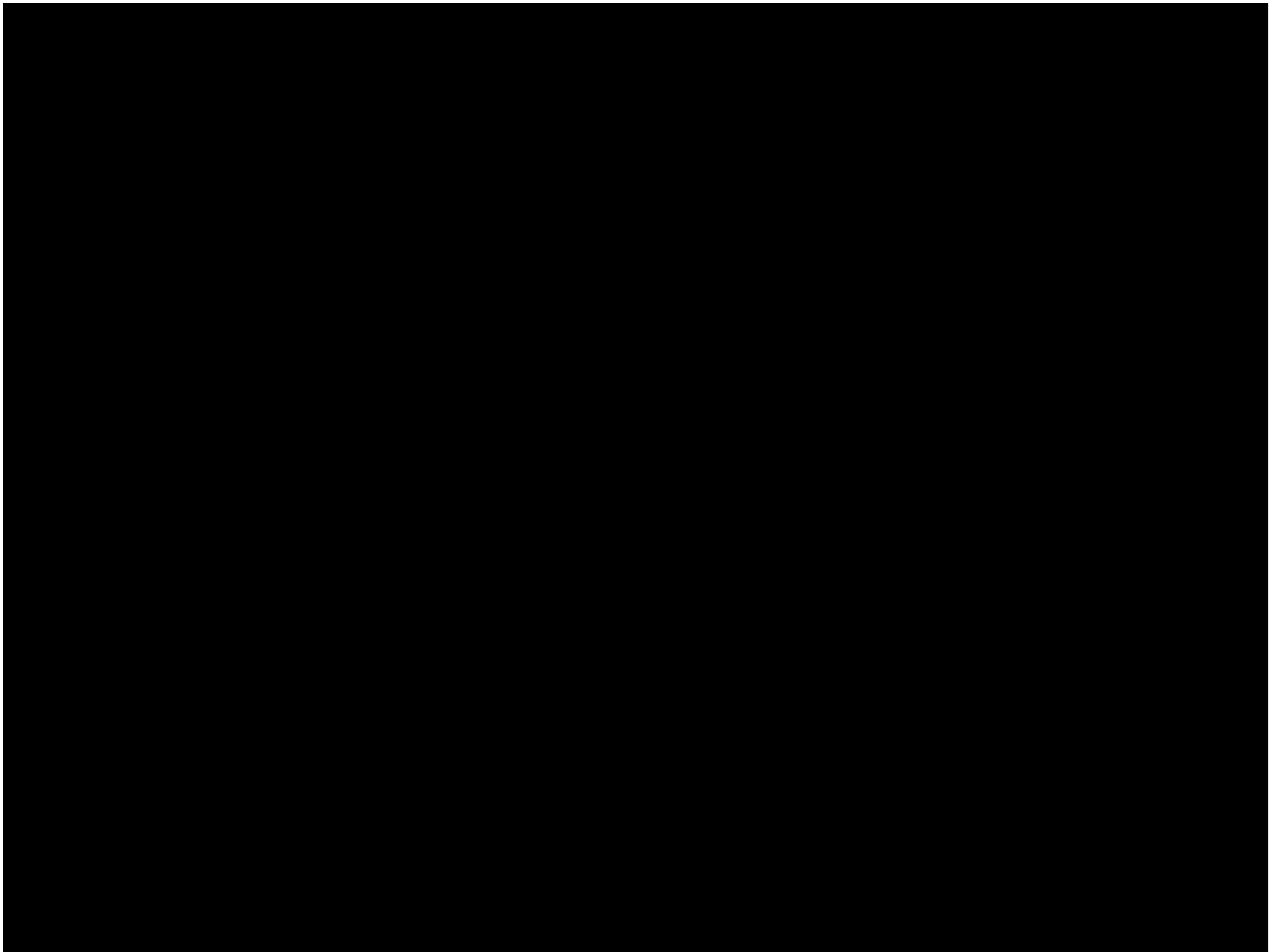


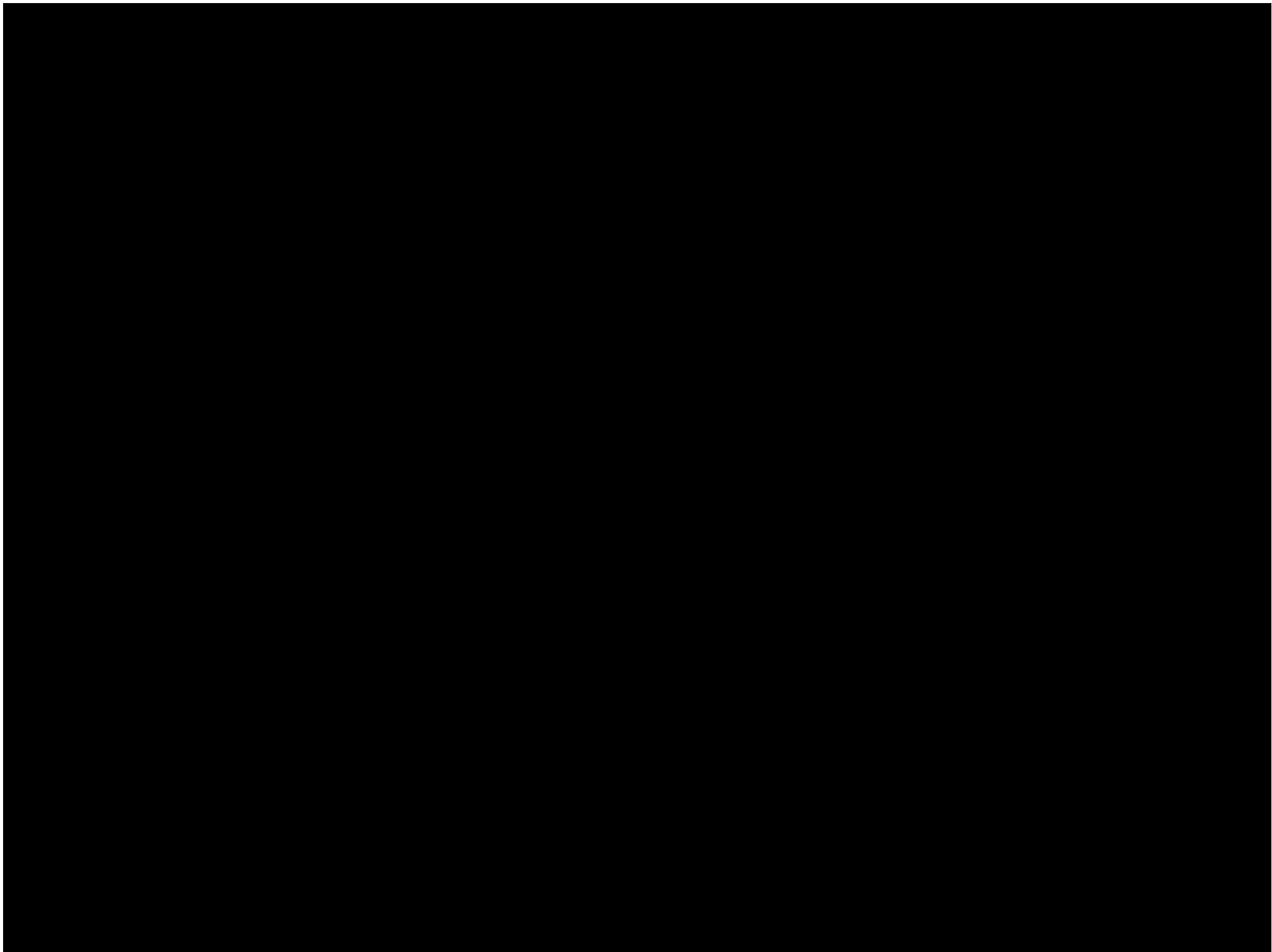


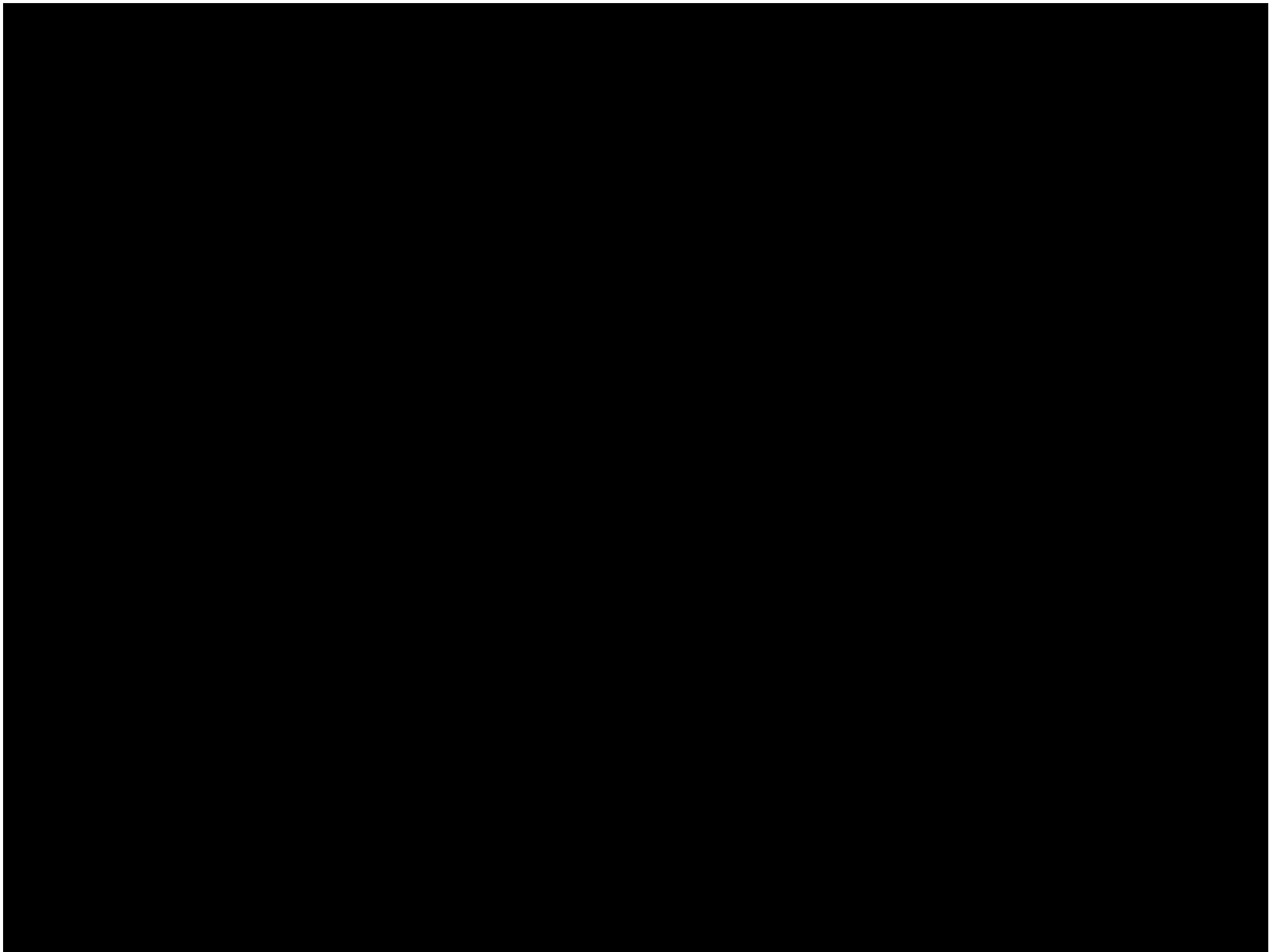






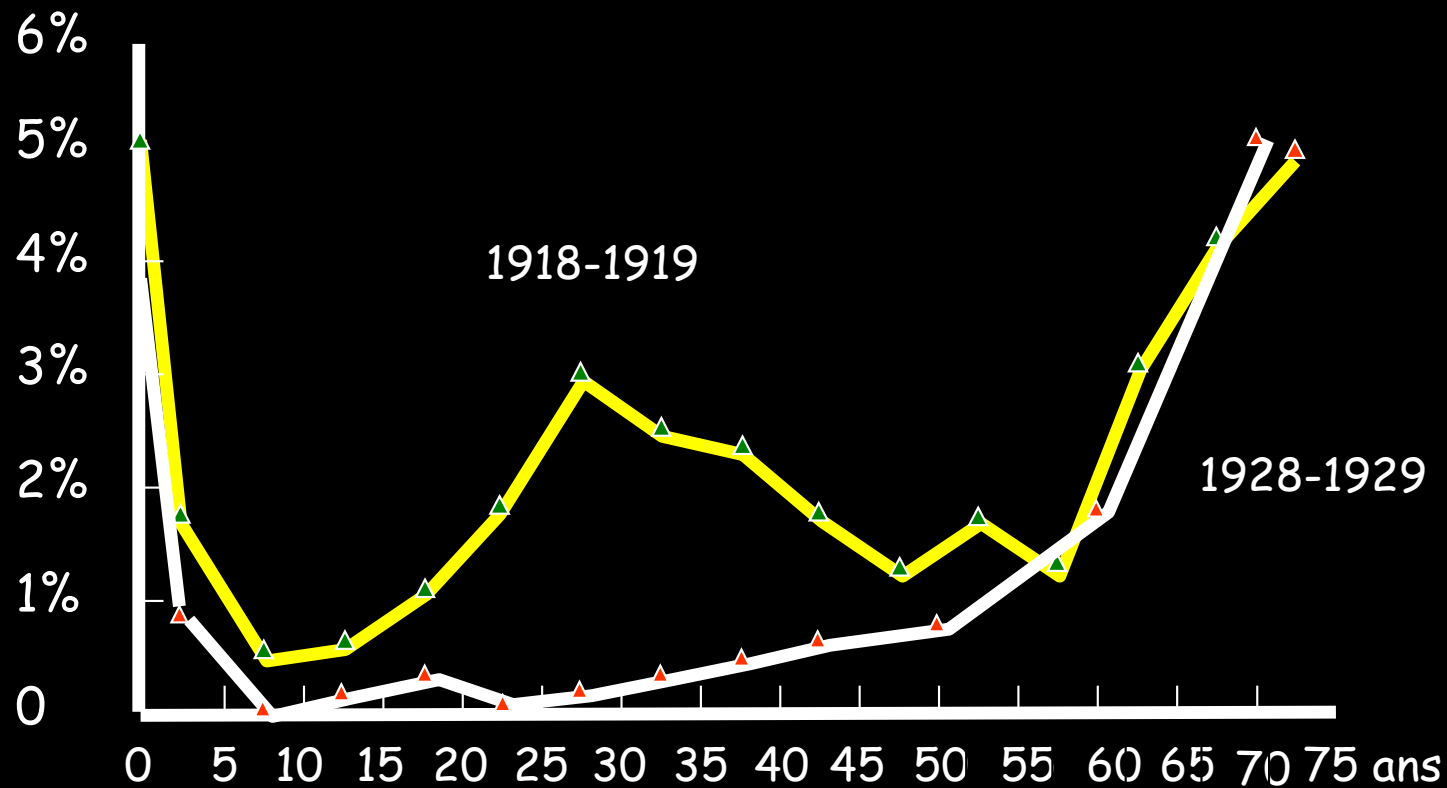






Mortalité par grippe dans 8 États des États-Unis

Mortalité



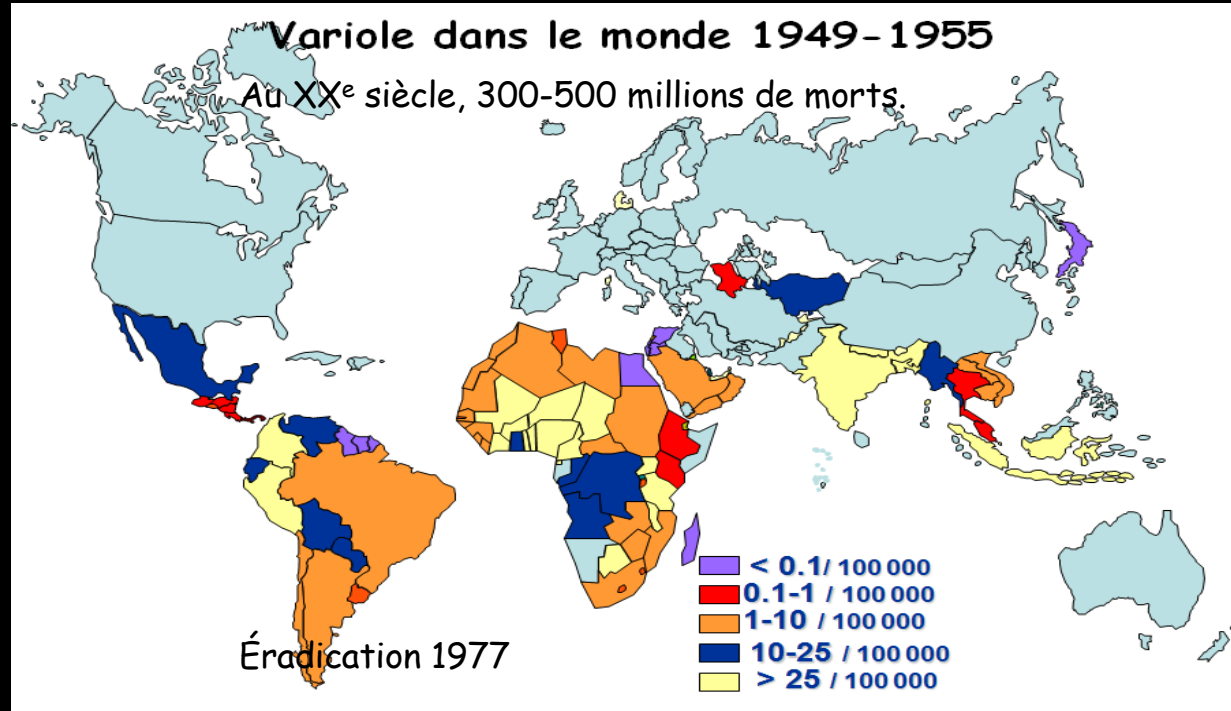
Bilan de la grippe espagnole (décès)

- France 408 000
- Allemagne Autriche 400 000
- Europe: 3 millions
- Monde: 21-73 millions /1,8 milliard

Bilan de la guerre (décès)

- 8,5 millions/monde
- France, 1,6 millions
- Allemagne, 2 millions.

La variole et la rougeole



Propriétés des agents infectieux

bactéries, virus, champignons, parasites

Contagiosité

Taux de transmission

Mode de transmission

aérienne, digestive, sexuelle...

Tropisme tissulaire spectre d'hôte

franchissement
de la barrière d'espèce...

Virulence

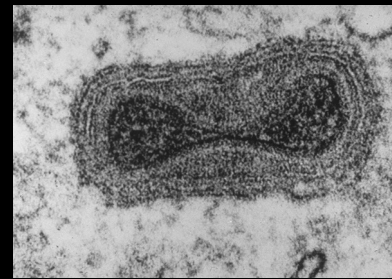
dose infectante
morbidité, mortalité

Survie dans l'environnement

température, salinité, sécheresse,
pH, radiations ionisantes, métaux
lourds,...) antibiotiques,

Échappement immunitaire

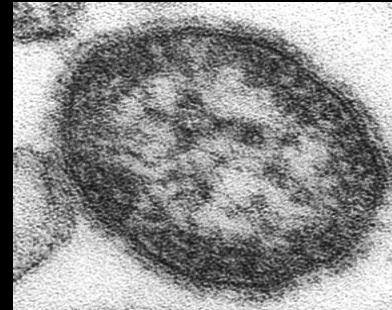
Les pandémies contemporaines à transmission aérienne



Smallpox virus

Incubation 10-14 j
ADN 186 kb
Stable
Létalité 25-45%
éruption
vaccin

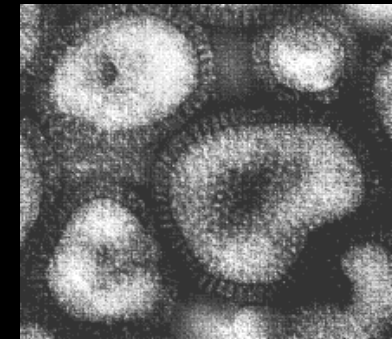
R₀ 3



Paramyxovirus morbillivirus

Incubation 8-12 j
ARN 16 kb
Stable
Létalité 0,3- 30%
Éruption
vaccin

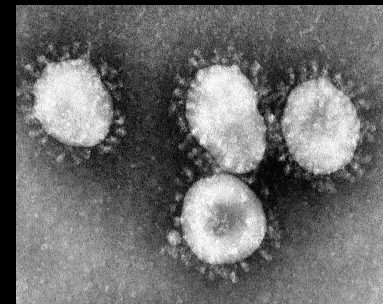
R₀ 12-18



Myxovirus influenzae

Incubation 2-3j
ARN 15 kb segmenté
instable
mutations
Recombinaisons
Létalité 0,1-2-4%
vaccin

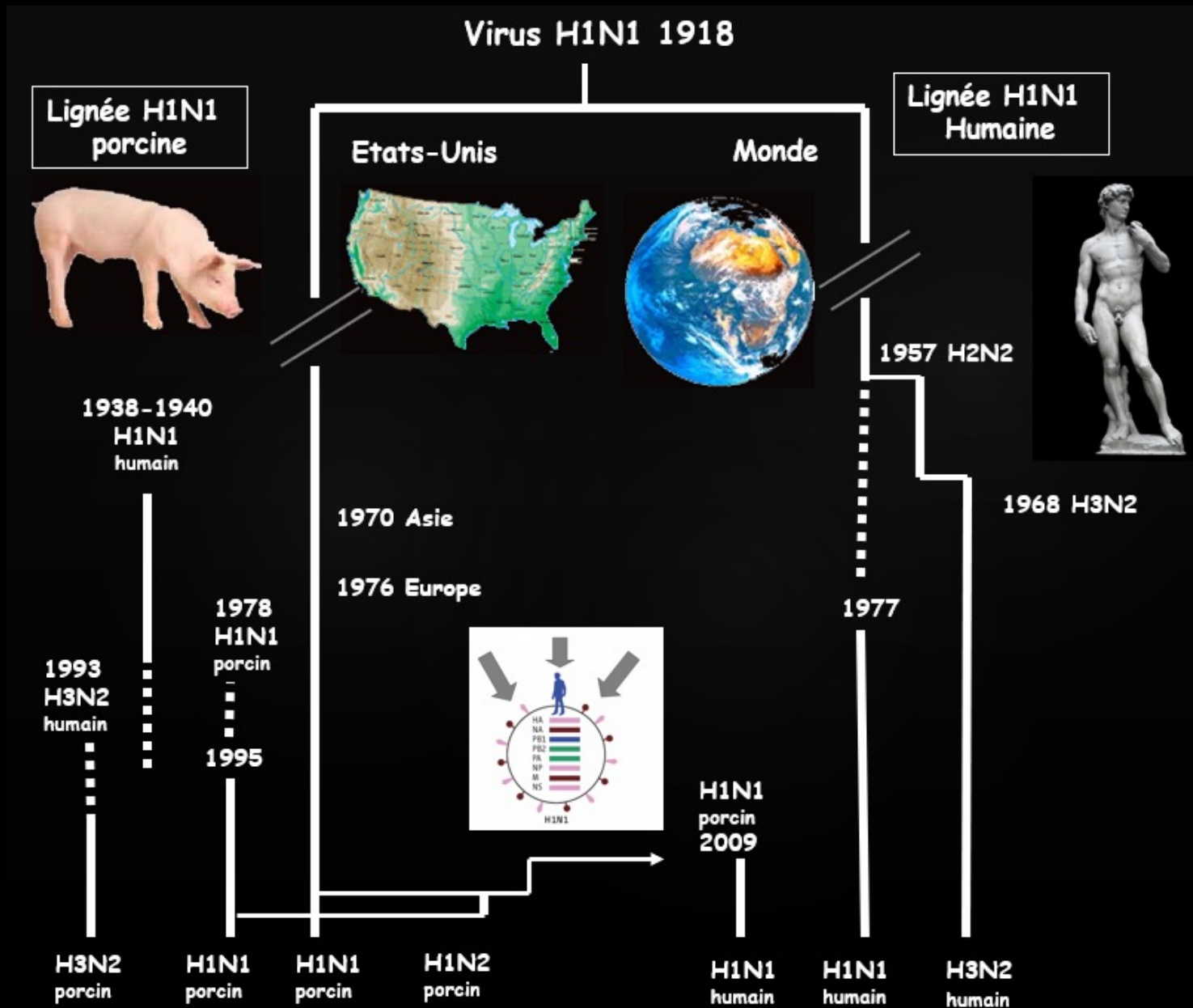
R₀ 3



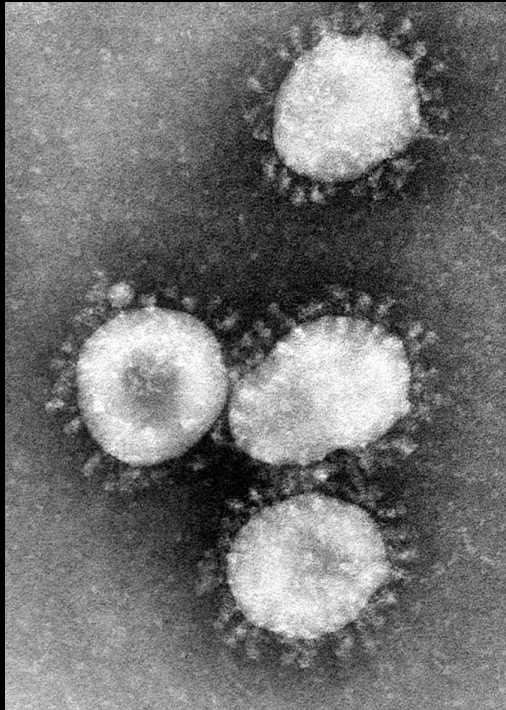
Incubation 3-5 j
ARN 30kb
Stable
Létalité 0,6-1%

R₀ 3

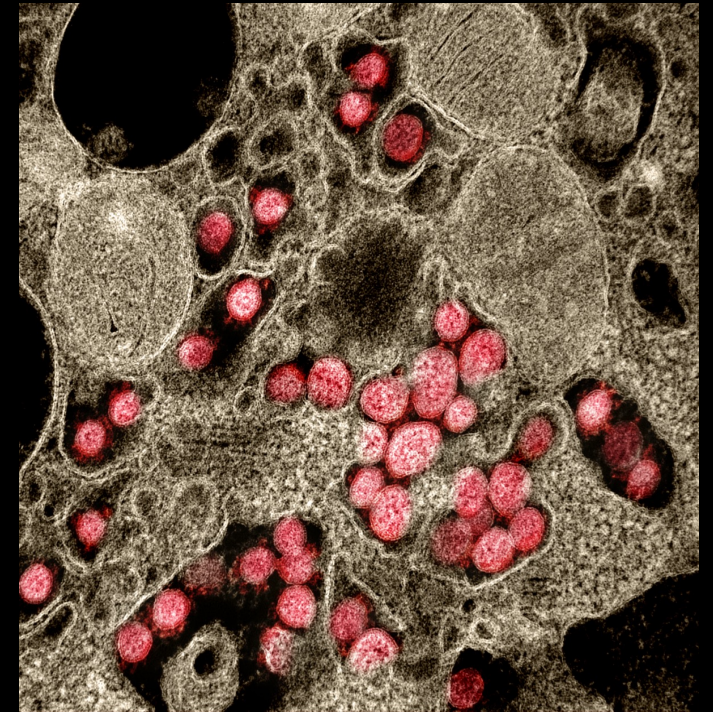
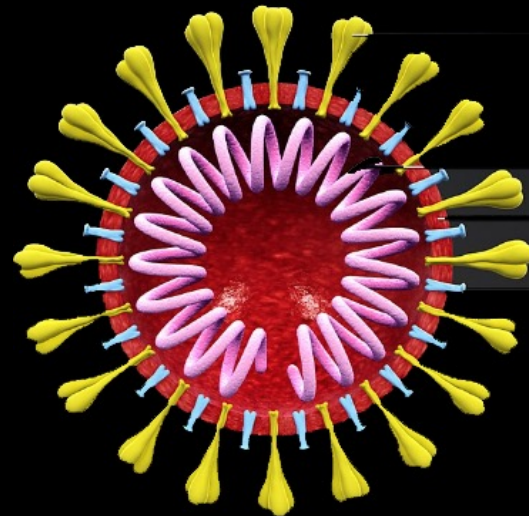
Evolution du virus de la grippe espagnole



SARS-CoV-2

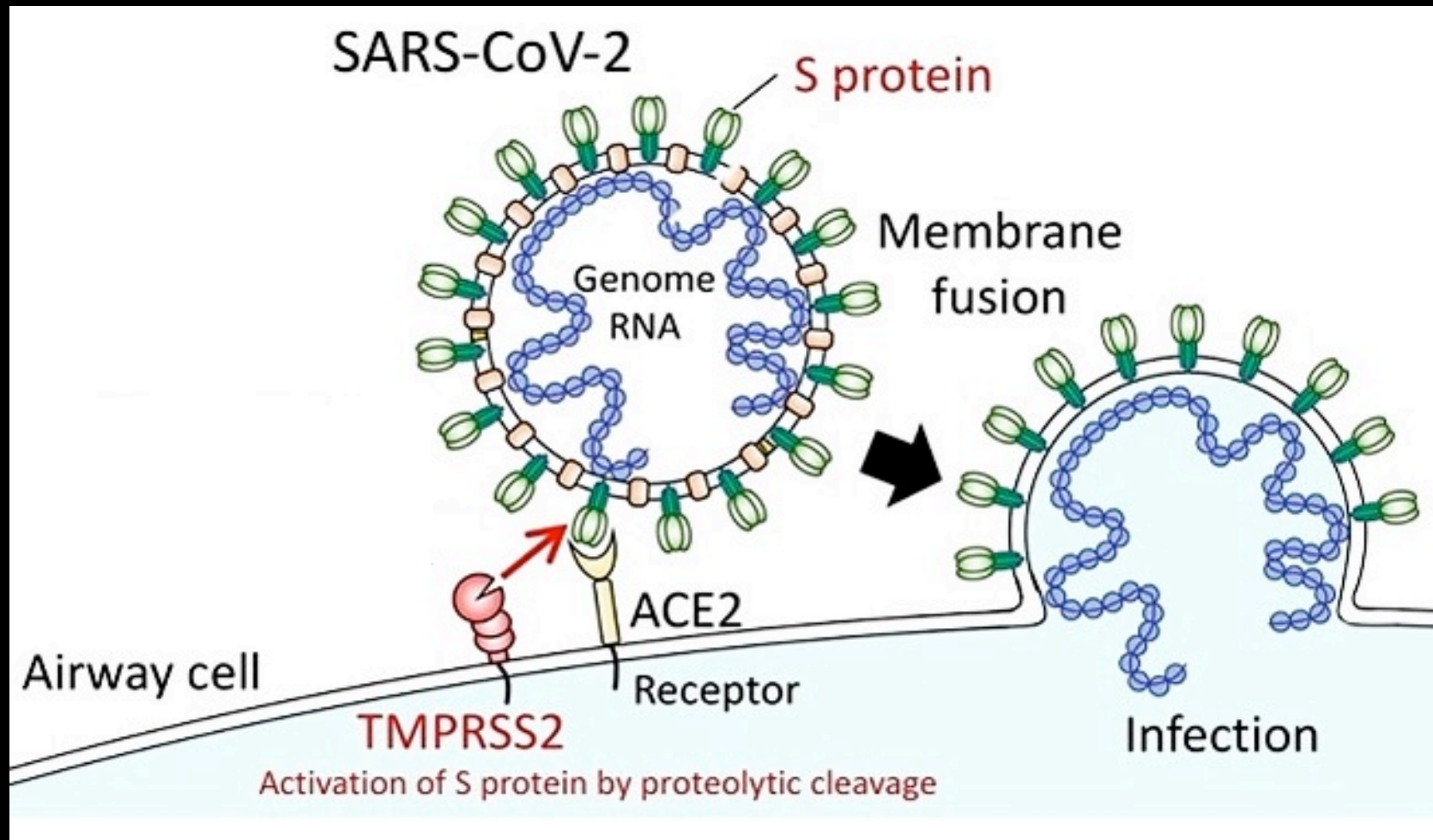


Spike protéine



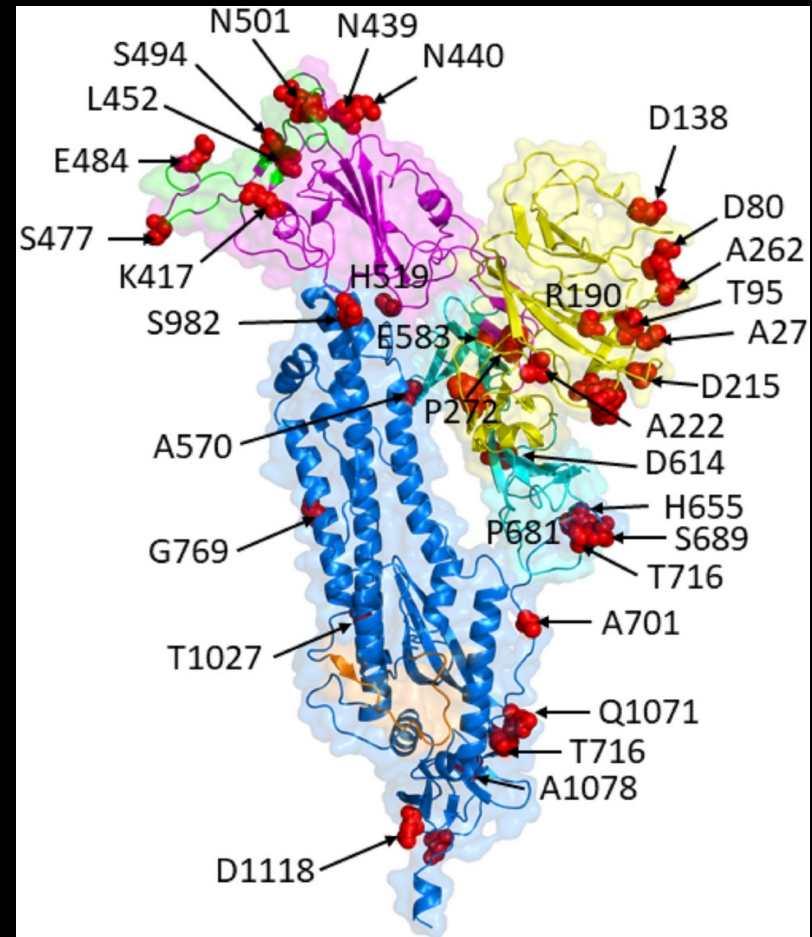
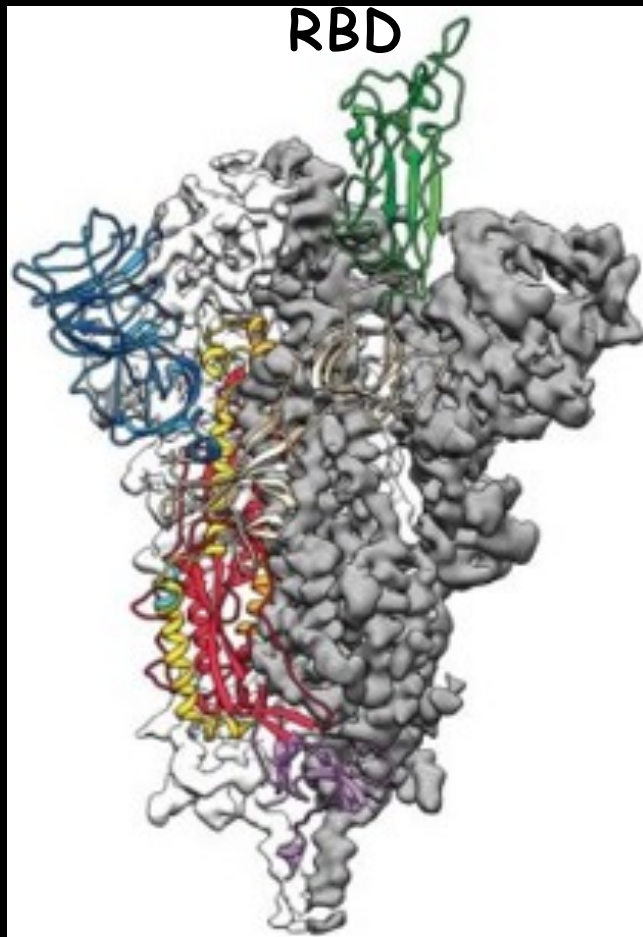
- Les coronavirus: virus enveloppés à ARN monocaténaire de 26-32 kb.
- Infections respiratoires bénignes (rhinites): **virus 229E, NL63, OC43, HKU1**.
- Infections pulmonaires graves:
 - **SARS-CoV** 2002-2003: 8346 cas, 646 † (chauve-souris/ civette) mortalité 7,8%.
 - **MERS-CoV** 2012-2015 (714 cas, 618 †), mortalité 34% Corée: mai 2015: 154 patients/ 19 †.
 - **SARS-CoV2** et Covid19 (*COronaVirus Disease 2019*)

L'entrée du virus SARS-CoV2



Mutations du virus Sars-CoV-2

Protéine Spike



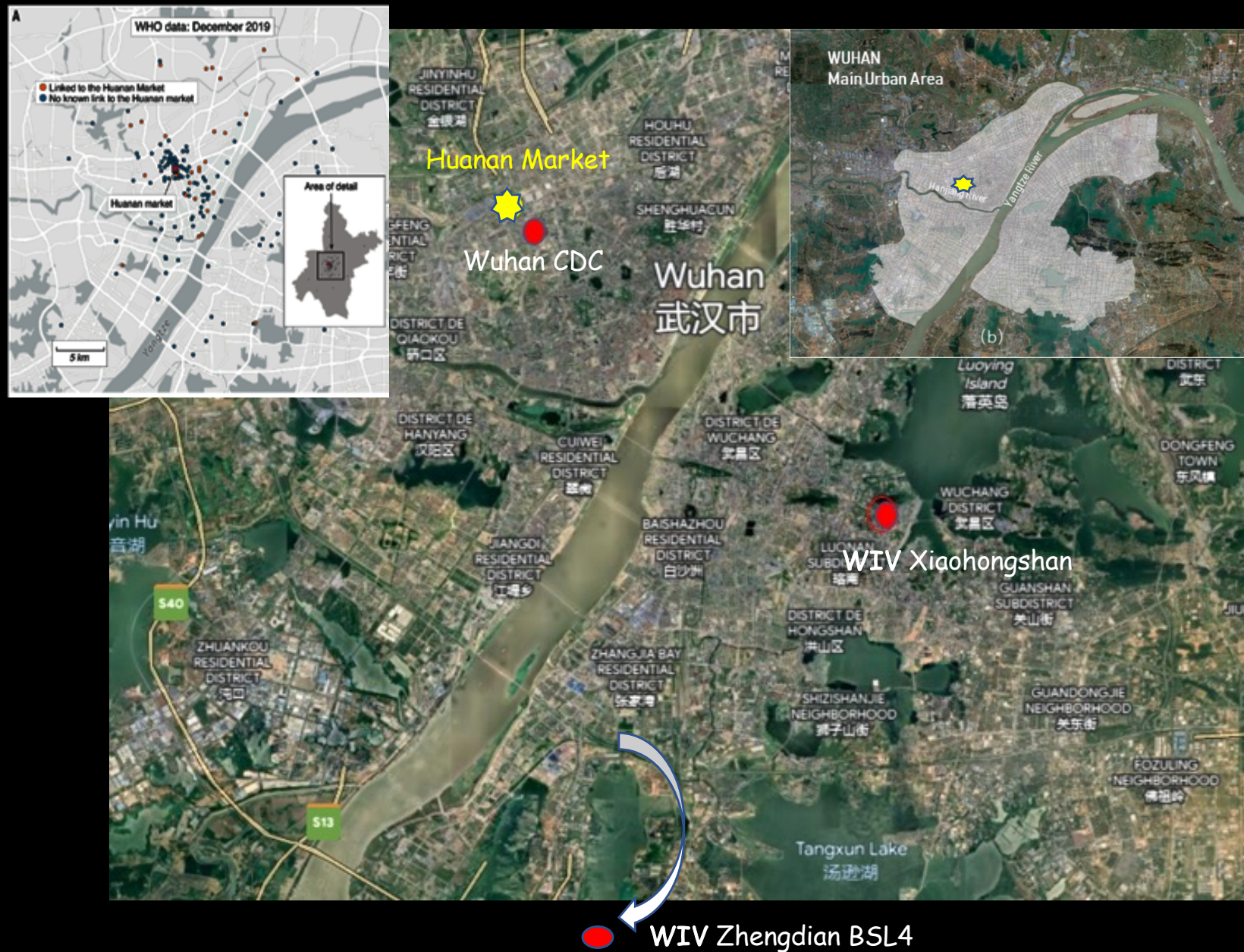
Origine du SARS-CoV2

Le lieu

Le virus

L'épidémiologie

Le début de la pandémie de Covid-19 à Wuhan



Les laboratoires de sécurité de Wuhan



CDC Wuhan



WIV BLS3



BLS4 Wuhan

La recherche sur les coronavirus à Wuhan

Wuhan 11 millions hab.

8 institutions (coronavirus)

- Wuhan Institute of Virology (BSL2-3-4) 2 lab.
- Wuhan CDC (BSL-2)
- Wuhan Institute of Biological Products
- Wuhan University
- Wuhan Entry Exit Inspection BSL1-BSL2
- Huazhong Agricultural University
- Hubei CDC (BSL2-3)
- Hubei Animal CDC

9 campus différents

- Nombreux BSL2
- 6 laboratoires BSL3,
- 3 animaleries ABSL3
- 1 laboratoire BSL4 (WIV)



- Les chercheurs ont pratiqué des expériences de gain-de-fonction sur les coronavirus et ont constitué une collection de 15000 prélèvements depuis 2004, dont 220 coronavirus de chauves-souris.

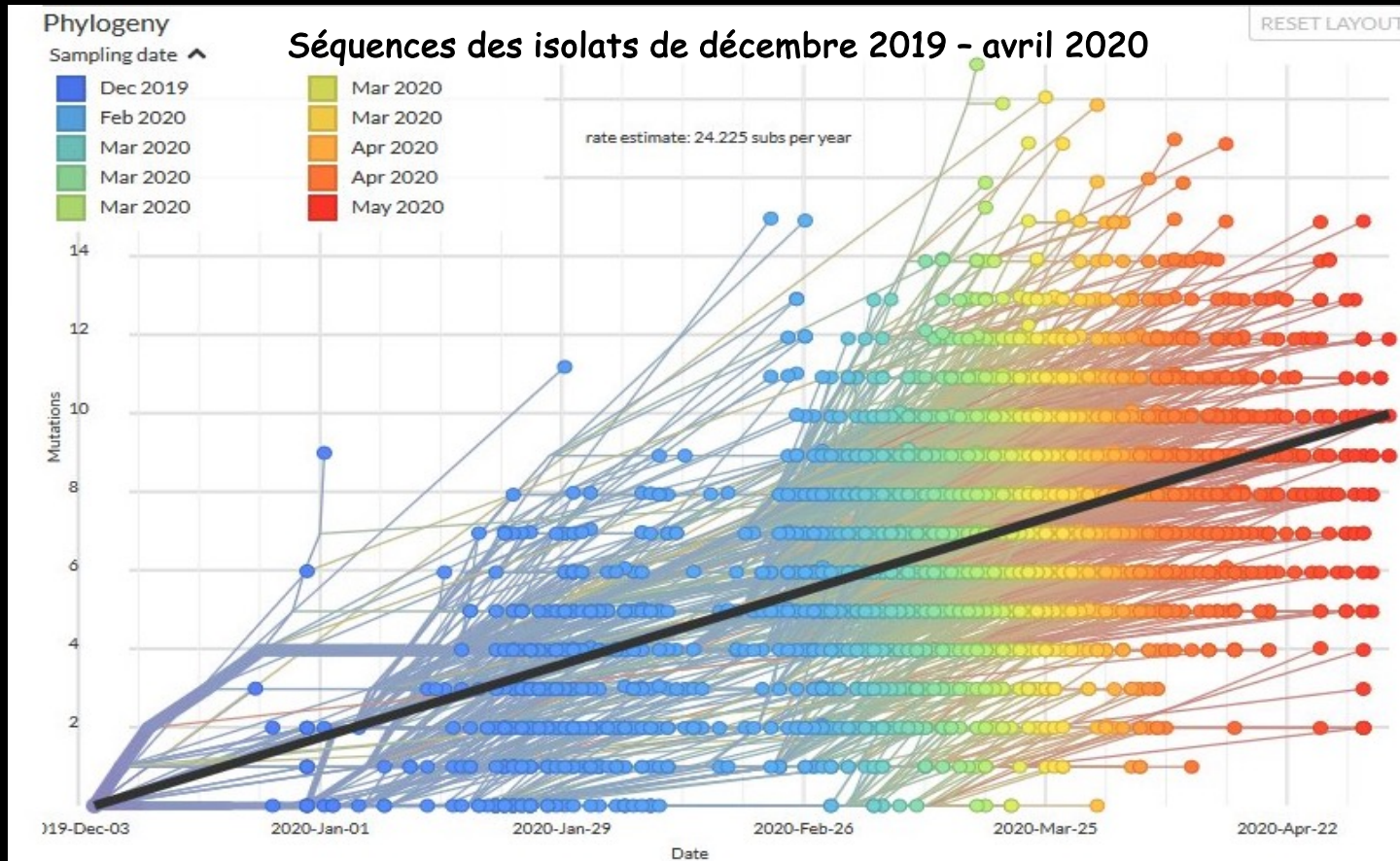
Origine du SARS-CoV2

Les singularités du lieu, de l'épidémiologie et du virus



Distance des réservoirs sauvages identifiés

Homogénéité des virus SARS-CoV2 initiaux



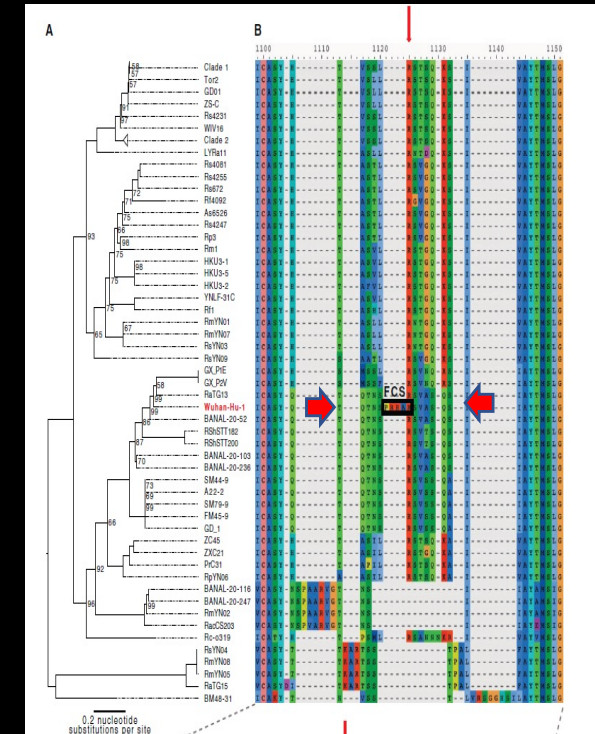
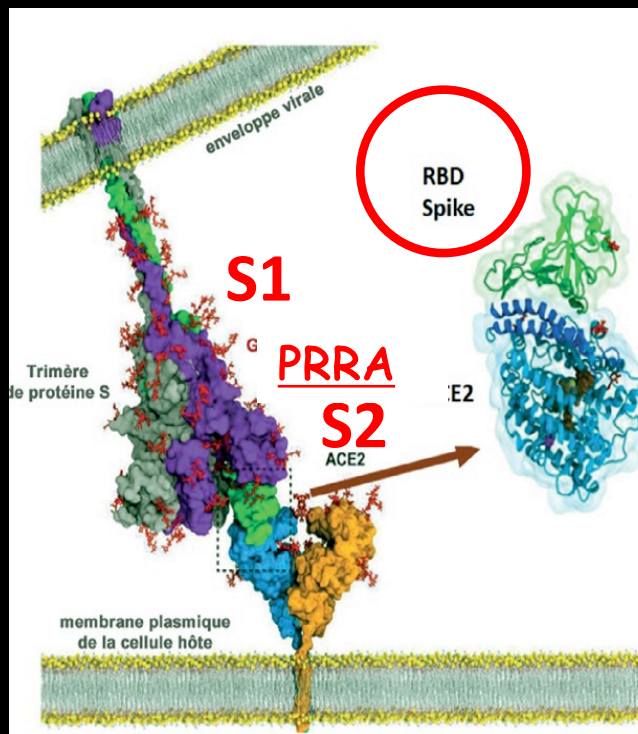
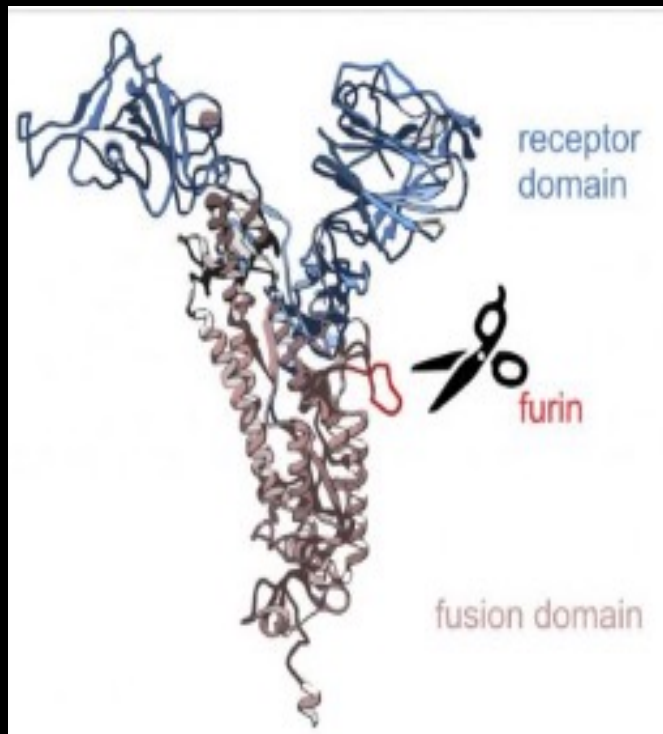
Gisaid https://nextstrain.org/ncov/global/2020-05-14?c=num_date&l=clock

- La très faible diversité génétique initiale suggère une seule transmission du SARS-CoV2: les 1^e variants différent de 2 nt (29 900 nt)
- Les modèles épidémiologiques: émergence depuis 2 semaines de circulation (15 oct-15 nov 2019).
- La très forte affinité d'emblée du virus pour ACE-2 humain explique la contagiosité.
- Aucune preuve génétique que le SARS-CoV2 ait circulé dans une autre espèce animale.

La présence d'un site furine de Spike dans SARS-CoV2

T-CCT-CGG-CGG-GC(A)
P R R A

site de clivage furine



- La furine, enzyme protéolytique humaine, coupant le site de clivage (pro-arg-arg-ala/PRRA),
- Le site : insert de 12 nt à la jonction S1/S2 : T-CCT-CGG-CGG-GC(A) / PRRA
- Présence du site dans la protéine Spike du SARS-Cov-2, à la jonction des sous-unités S1 et S2
- Site absent chez les sarbecovirus (β-coronavirus) (>3000 séquences)

Origine des coronavirus pathogènes



SARS-CoV1

MERS-CoV

SARS-CoV2



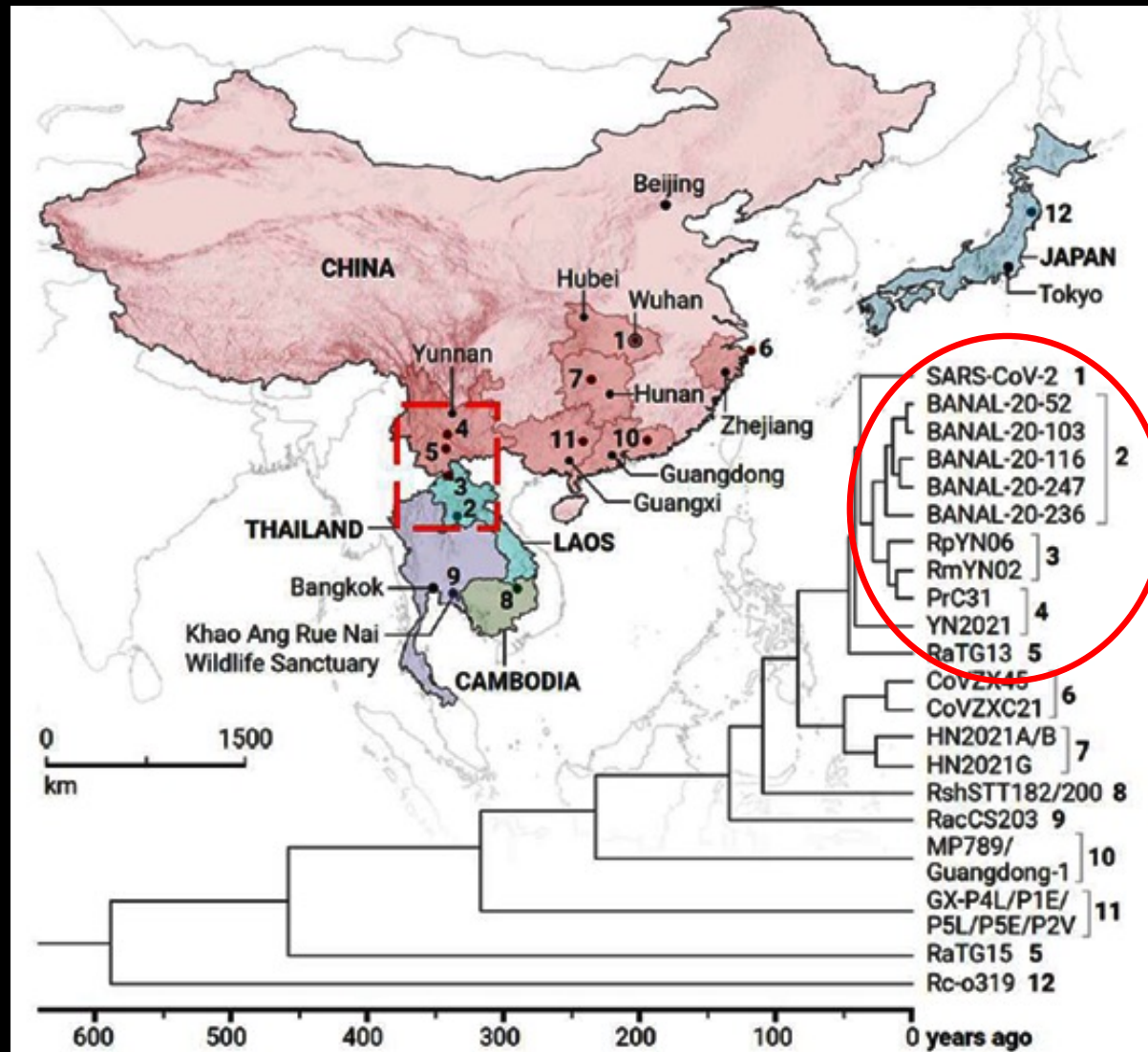
Pas d'hôte
intermédiaire

> 80000 prélèvements
animaux (sauvages et
domestiques en Chine)



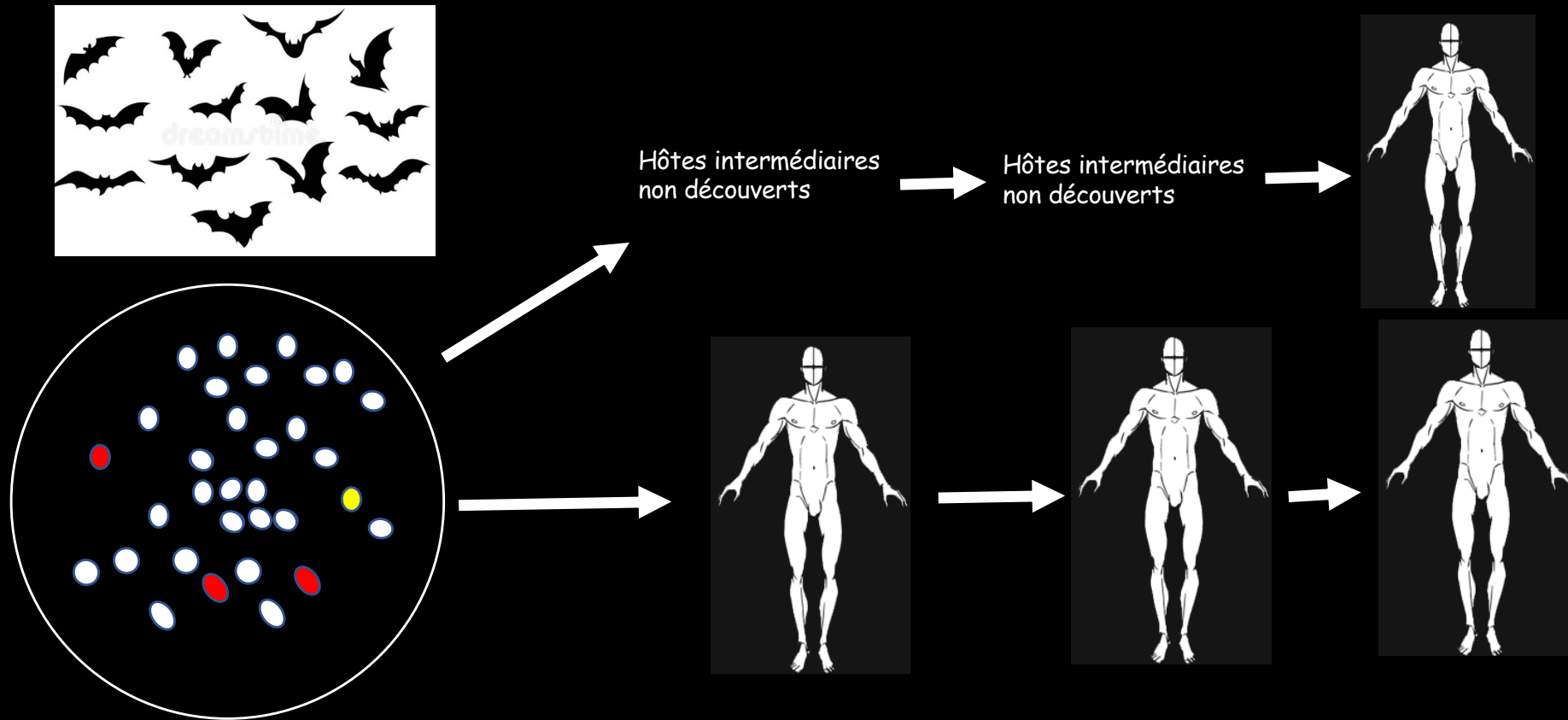
Les réservoirs animaux du SARS-Cov2

Chine du Sud et du Sud Est Asiatique



Cohen, Jon. (April 22, 2022). Looking for Trouble. Science. 2022: 376 (6590).
10.1126/science.abq2305.

Origine naturelle du SARS-CoV-2



- Hypothèse d'un prédécesseur du SARS-Cov-2 qui aurait circulé dans les populations humaines pendant des années jusqu'à l'acquisition du site furine et devenant ainsi pandémique: pas de patients avec syndrome grippal dans les hôpitaux sentinelles de la province du Hubei ou ailleurs les derniers mois avant la pandémie.
- Acquisition du site furine par cumul de mutations (improbable: 4 aa juxtaposés au bon endroit de la jonction S1/S2) ou recombinaison (improbable, survenant uniquement avec les génomes d'autres sarbecovirus dépourvus de site furine).

Origine accidentelle

Le lieu, le virus, l'épidémiologie

- **Un échappement** accidentel d'un laboratoire explique le lieu d'origine à Wuhan, principal centre de recherche d'excellence sur le coronavirus.
- Nombreux laboratoires manipulant des coronavirus et problèmes de biosécurité : manipulations en conditions BSL-2, parfois BSL-3 selon les auteurs.
- Les expériences de gain-de-fonction à Wuhan sur SARS-like virus (2015, 2017...)
- La grande homogénéité génétique du virus initial, en faveur d'une origine très récente (nov-déc 2019)
- La forte affinité d'emblée du virus pour ACE-2 humain
- Réservoirs chauves-souris sans d'hôtes intermédiaire
- L'épidémiologie initiale : pas d'autres foyers épidémiques.
- Projet DARPA 2018: (1) ajout du site furine par mutagenèse dirigée et insert du gène *spike* à un *SARS-Like virus*; (2) Sélection par passages sur souris transgéniques exprimant le récepteur humain ACE2.

Le Covid-19

COronaVirus Infectious Disease 2019

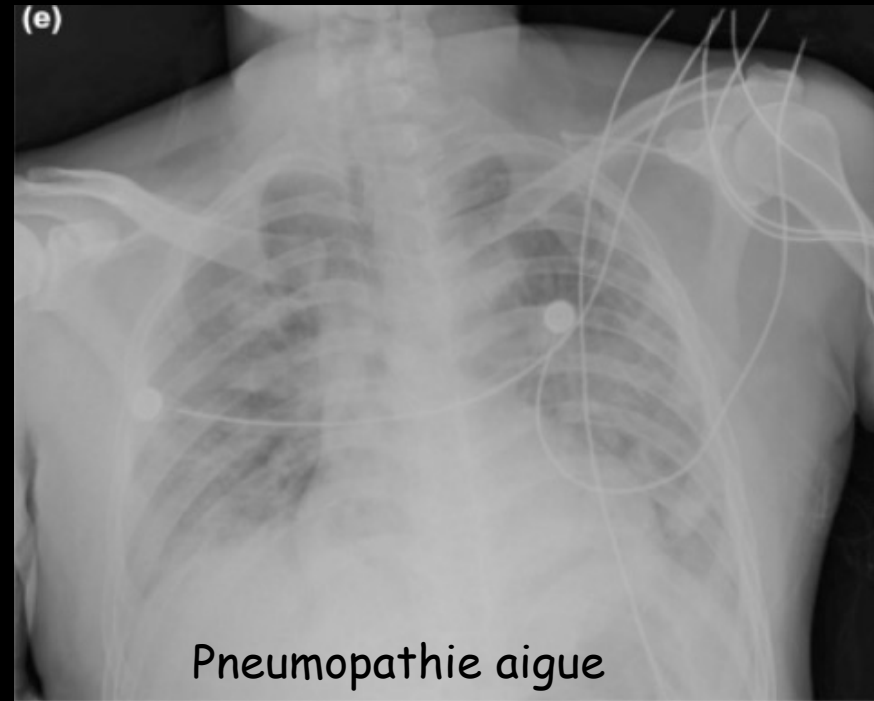
incubation: 3-5 j < 14 j, R0: 2,5 - 3,5

Formes bénins: 85% (7-10 j.)

Formes graves 15% (2-4 semaines)

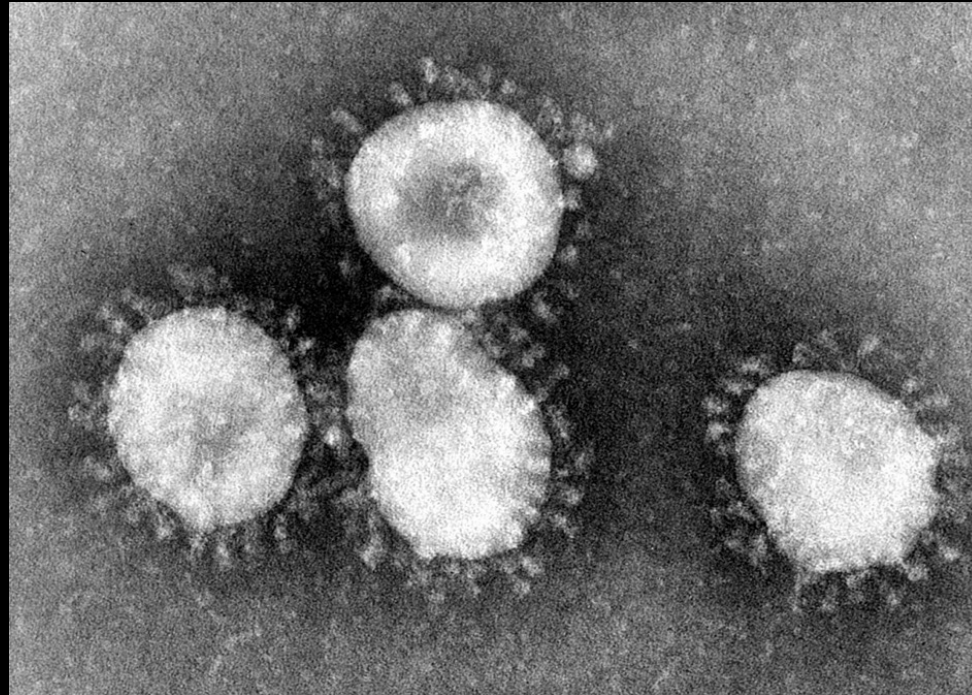


fièvre, fatigue, céphalées, toux sèche
mal de gorge, rhinite, éternuement
Anosmie, ageusie, diarrhée (5-10%)



7-8^e jour: "orage cytokinique"
Accidents thromboemboliques
défaillance multi-viscérale
Décès: 2/3 âgées avec ou sans co-morbidité

Histoire de la Covid-19



Virus SARS-CoV2

Patrick Berche
Lille 9 mars 2023

La pandémie de Covid-19

Décembre 2020



Cas déclarés 76 millions
Décès 1,7 millions décès

Bilan mondial des décès par Covid-19



- ❑ Décès déclarés dans le monde : 6,7 millions; décès ~ 17 millions
- ❑ Cas déclarés dans le monde : 666 millions
- ❑ Déclin global : nombreux foyers limités (Europe, Japon, Amérique)
- ❑ Chine: prévisions 260 millions cas/ 1,5 million de décès ?

Causes de mortalité humaine

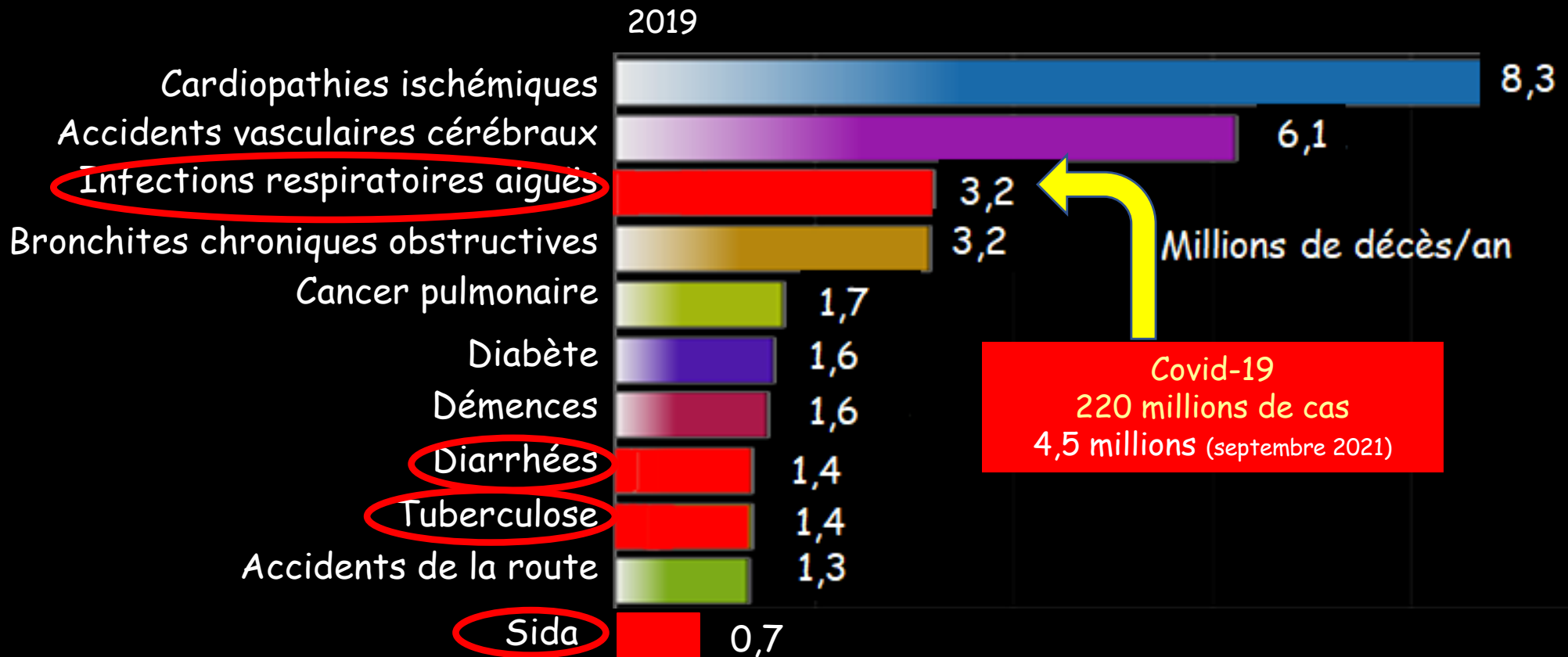
Pandémies infectieuses
aigues ou chroniques
peste, variole, grippe, lèpre,
sida, tuberculose, covid-19...

30% (17 millions décès)

Pandémies silencieuses
non communicables
diabète, obésité, hypertension,
maladies cardiovasculaires, cancer...

70% (40 millions décès)

57 millions décès/an/ 7,8 milliard 2020



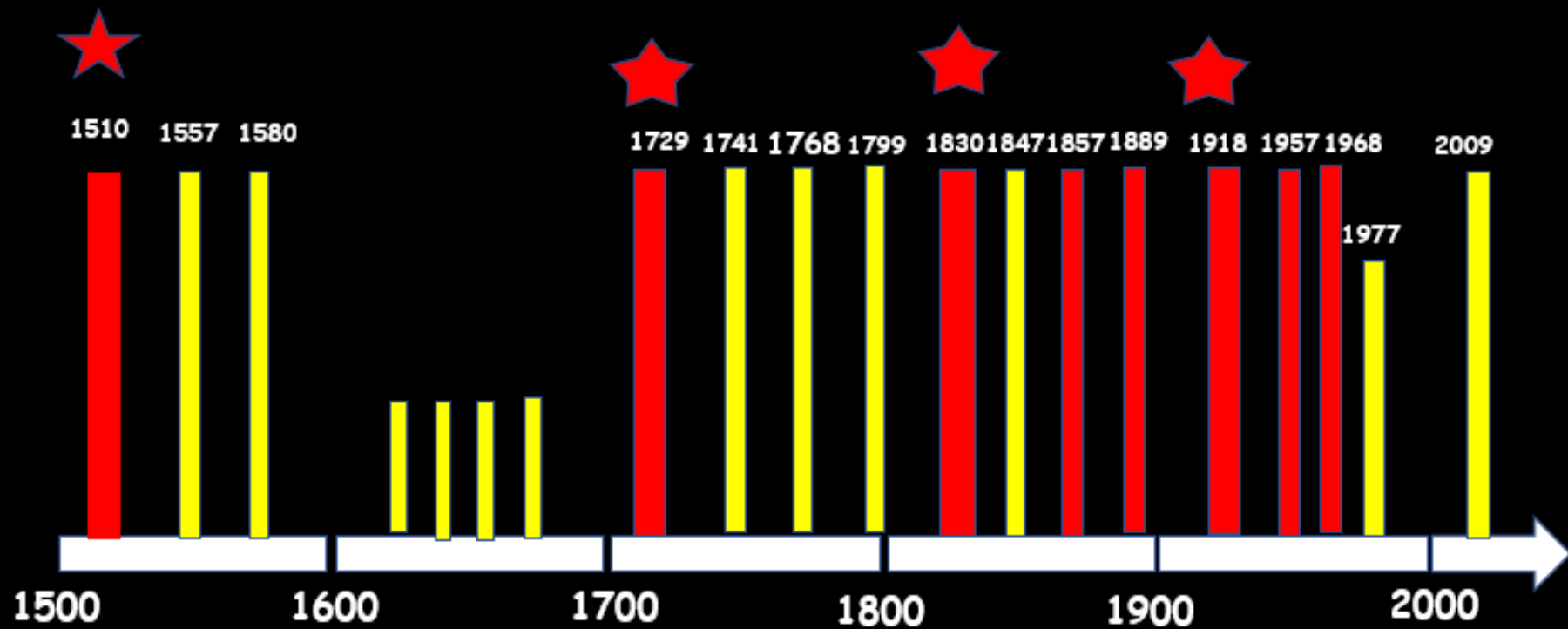
L'alerte

- ❑ 1^{er} déc. 2019 le 1^{er} patient (officiel) reconnu au 8 décembre 2019
- ❑ 20 déc. 2019, description d'une pneumonie inconnue.
- ❑ 30 déc. 2019, Li Wenliang alerte 7 collègues médecins sur un groupe de discussion, leur conseillant de se protéger contre ce nouveau virus lors de leurs consultations. Arrestation. Plusieurs des médecins et journalistes qui ont signalé la propagation ont disparu
- ❑ 2 janv. 2020, nouveau virus révélé par PCR: 41 cas/59 testés: 2/3 tiers ont fréquenté le marché de Wuhan
- ❑ 7 janv. 2020 : identification du coronavirus
- ❑ 9 janv. 2020, 1^e décès (61 ans), 14 janv. 2^e décès (69 ans)
- ❑ 11 janv. 2020, publication du génome du coronavirus (Shanghai). Retrait de la publication et fermeture du laboratoire pour « rectification », instauration d'un accord préalable pour publier.
- ❑ 20 janv. 2020, annonce officielle, transmission inter-humaine confirmée



Li Wenliang 34 ans, Covid 10 janv. 1^e signes, PCR + 1^{er} février, décès 7 février

Les pandémies de grippe depuis la Renaissance



Emergence du sida à Kinshasa 1920

