



COVID-19

8 juillet 2020

PART DES FORMES ASYMPTOMATIQUES ET TRANSMISSION DU SARS-COV-2 EN PHASE PRÉ-SYMPATOMATIQUE

Avertissement

Les éléments présentés dans cette synthèse rapide s'appuient sur une recherche sélective rapide et non exhaustive des données disponibles dans la littérature au 2 juin 2020. Ils seront susceptibles d'être mis à jour en fonction des nouvelles connaissances.

Points clés

- Près d'un quart des infections par le SARS-CoV-2 restent asymptomatiques.
- Dans un contexte de recherche active des contacts, environ 50 % des transmissions surviennent durant la phase pré-symptomatique du patient source.

Contexte

Dans cette synthèse, nous établissons une distinction entre les personnes infectées ne développant jamais de symptômes après un suivi suffisant pour exclure leur survenue (forme asymptomatique au sens strict, que nous désignons dans la suite du document comme « formes asymptomatiques » par souci de concision), et les personnes sans symptômes au moment de leur confirmation biologique (incluant les formes asymptomatiques et la phase pré-symptomatique). Nous nous intéressons à la proportion de formes asymptomatiques et au potentiel de transmission en phase pré-symptomatique ou d'incubation. Nous n'avons pas trouvé d'élément pour caractériser le potentiel de transmission des formes asymptomatiques de l'infection.

Questions

Cet état de la littérature examine deux questions :

- Quelle est la part des formes asymptomatiques des infections à SARS-CoV-2 ?
- Que sait-t-on de la transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique ?

Part des formes asymptomatiques parmi les infections

Les premières descriptions parues fin janvier de patients confirmés positifs au SARS-CoV-2, à ou en provenance de Hubei, rapportaient peu de formes asymptomatiques, du fait d'une détection essentiellement basée sur la présence de signes cliniques. La description de 72 314 patients en Chine documentés entre décembre 2019 et février 2020 indiquait une proportion de 1,2 % de cas ne présentant pas de symptômes [1].

Aujourd'hui, un ensemble d'études que nous listons dans le tableau montrent que la part d'infections asymptomatiques est bien plus importante et hautement variable. Nous faisons l'hypothèse qu'une partie de ces articles ne décrivent pas uniquement des cas ne développant jamais de symptômes mais également des personnes dans une phase pré-symptomatique pour lesquelles un suivi suffisant aurait pu révéler l'apparition de symptômes.

Ce premier type d'études, portant donc sur des personnes possiblement pré-symptomatiques concernent la population générale islandaise pour laquelle les auteurs indiquent que « des symptômes ont certainement pu se développer après [la confirmation biologique] » [2] ; une seconde vague de dépistage en population générale au village de Vò en Italie [3] ; des rapatriés grecs de divers pays européens [4] ; une population fermée de croisiéristes au large de l'Argentine [5] ; et des professionnels de santé et patients hospitalisés du New Jersey [6]. Pour l'ensemble de ces études, le recul est nul ou insuffisant pour exclure des symptômes tardifs et donc pour distinguer les formes pré-symptomatiques et véritablement asymptomatiques parmi tous les cas confirmés¹.

Cinq autres études nous paraissent permettre de mesurer la proportion de cas asymptomatiques². L'étude de Mizumoto et al., basée sur les cas à bord du navire de croisière Diamond Princess, propose une estimation de la proportion corrigée d'une censure à droite³ [7]. L'étude de Nishiura et al., publiée en deux temps, parmi les rapatriés japonais de Wuhan [8] ; la première vague de dépistage de l'étude du village de Vò, Italie [3] ; et l'étude parmi les marins du porte-avions Charles de Gaulle [9] offrent un recul suffisant pour caractériser d'éventuels symptômes tardifs. Enfin, l'étude de Arons et al. fait la distinction explicite entre cas pré-symptomatiques et asymptomatiques parmi des résidents d'une maison de retraite de l'état de Washington, USA [10].

1. À noter également qu'en théorie un défaut de spécificité du test de confirmation peut augmenter la fréquence des formes sans symptômes chez des personnes faussement confirmées comme des cas. Cette situation n'est pas renseignée par les articles que nous avons étudiés.

2. Les proportions pour ces études sont signalées par un astérisque dans le tableau.

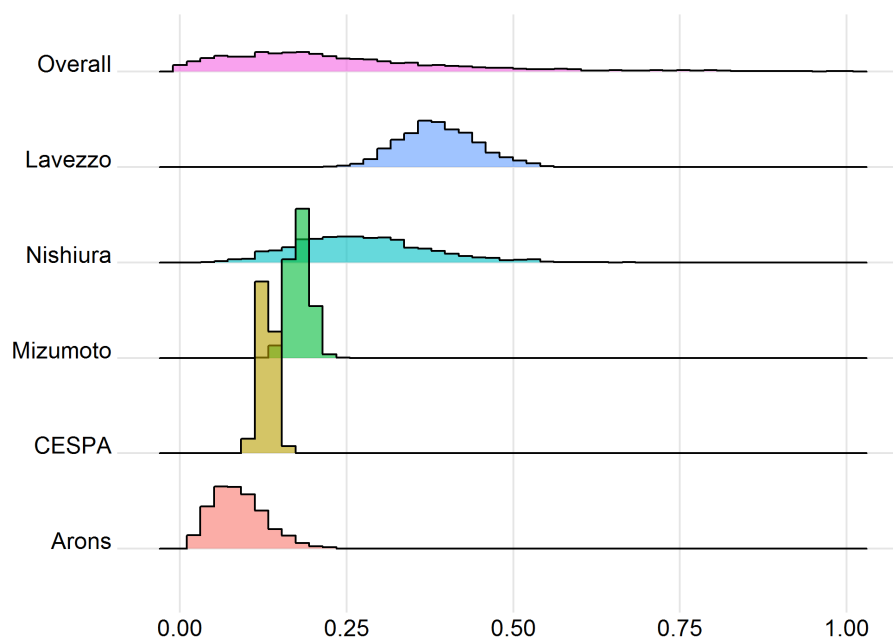
3. Prenant donc en compte le possible développement des symptômes après confirmation biologique.

Tableau. Articles rapportant une proportion de cas asymptomatiques d'infection à SARS-CoV-2

Auteur	Journal	Total	Cas positifs	Cas asymptomatiques	Proportion asymptomatiques	Réf.
Mizumoto	Eurosurv	3 711	634	113	17,9*	[7]
Nishiura	Int J Inf Dis	565	13	4	30,8*	[8]
Gudbjartsson	NEJM	13 080	100	43	43,0	[2]
Lavezzo	medrxiv	5 155	102	43	42,2	[3]
Lytras	J Travel Med	783	40	35	87,5	[4]
Barrett	medrxiv	829	41	27	65,9	[6]
Arons	NEJM	76	48	3	6,3*	[10]
Ing	Thorax	217	128	104	81,3	[5]
CESPA		1 568	1 001	130	13,0*	[9]
Lavezzo	medrxiv	2 812	73	30	41,1*	[3]

Pour l'estimation d'une proportion globale de formes asymptomatiques, nous avons retenu ces cinq études et utilisé un modèle hiérarchique bayésien⁴. Les probabilités postérieures et l'estimation globale (*Overall*) sont représentées par la figure. **La synthèse des estimations est de 24,3 % avec un intervalle de crédibilité large de [2,7; 61,8].**

Figure. Probabilités postérieures des formes asymptomatiques d'infection à SARS-CoV-2 d'après les résultats de cinq études [3,7–10].



4. La vraisemblance correspond à un échantillonnage binomial pour chaque étude $X_i \sim B(n_i, \theta_i)$. La probabilité θ_i pour un individu choisi aléatoirement dans l'étude i d'être asymptomatique suit une distribution beta : $\theta_i \sim \text{beta}(\alpha\kappa, (1 - \alpha)\kappa)$, avec pour les hyper-paramètres α une distribution a priori uniforme (0, 1), et κ une distribution de pareto (1, 0.3). L'analyse est réalisée avec le logiciel Stan.

Transmission en phase pré-symptomatique

Il a été rapporté dès février 2020 des situations de transmission potentielle à partir de cas jugés asymptomatiques [11-14]. Ces situations ne présentaient pas une contamination certaine par un cas assurément asymptomatique. Les deux faits sont difficiles à avérer, le cas secondaire pouvant avoir plusieurs patients source possibles et le caractère asymptomatique d'une infection dépendant de l'exhaustivité du recueil d'information et du suivi. Un des articles les plus cités concernait une transmission en Allemagne au début de la pandémie par un patient source au départ jugée asymptomatique qui se révélera avoir été en période d'incubation et présentant des prodromes ambigus [15].

Plus théoriquement, l'estimation d'un intervalle générationnel à environ 3 à 4 jours [16,17], qui serait donc inférieur à l'estimation de la durée d'incubation (environ 5 jours en médiane [18-21]), indique que la transmission avant les signes est probable. En l'occurrence Du *et al.* retrouvaient 13 % d'intervalles négatifs, signe que des symptômes peuvent apparaître chez le cas secondaire alors que le patient source supposé n'en a pas encore développés [17]. Biologiquement, il a été rapporté que la charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés d'un patient asymptomatique pouvait être similaire à celles de patients présentant des signes [22]. De plus, l'étude des cinétiques virales montre que l'excrétion est la plus importante à l'apparition des symptômes et qu'elle peut la précéder de 2 à 3 jours, plaidant là encore pour le potentiel d'une transmission en phase pré-symptomatique [22-24]. On peut néanmoins envisager qu'à charges virales égales, l'absence de signes tels que la toux limite la transmission effective en phase pré-symptomatique.

Plusieurs études (notamment [23, 25-27]) de paires infectant-infecté et une méta-analyse basée sur l'intervalle sériel et la durée d'incubation [28] fournissent désormais **une estimation convergente de la part des transmissions durant la phase pré-symptomatique autour de 50 %**.

Il est à noter que ces études se situent dans le contexte de surveillance active des cas au sein de clusters familiaux où les cas sont isolés dès l'apparition des signes, réduisant le potentiel de transmission post-symptomatique [23, 27]. Dans un contexte d'épidémie généralisée où l'isolement des cas et le traçage des contacts sont moins intenses, la part des transmissions pré-symptomatiques est certainement moins importante.

La période de contagiosité serait maximale de 2 à 3 jours avant, et jusqu'à 8 jours après le début de symptômes [23, 25, 26].

La transmission en phase pré-symptomatique est avérée et semble importante peu avant (et encore quelques jours après) l'apparition des signes.

Ceci indique que :

- 1) les mesures de distanciation et de port du masque ne doivent pas être réservées aux personnes malades ;
- 2) l'identification des contacts doit inclure des événements potentiels de transmission dans les 2 à 3 jours avant l'apparition des signes chez un cas.

Méthode

Les éléments présentés dans cette synthèse rapide s'appuient sur une recherche rapide et non exhaustive des données disponibles dans la littérature au 2 juin 2020.

La recherche documentaire s'est appuyée sur une veille sur la COVID-19 réalisée par les documentalistes de Santé publique France. Elle inclut les articles scientifiques parus sur le sujet et recensés dans Pubmed, ainsi que les manuscrits en pré-publication déposés dans les bases MedRxiv, BioRxiv et Arxiv, les documents, rapports et communications d'une trentaine d'institutions gouvernementales ou scientifiques, françaises ou internationales, qui concernent le coronavirus. Les mots-clés utilisés sont : « Coronavirus », « new coronavirus », « novel coronavirus », « Wuhan coronavirus », « Wuhan Pneumonia Coronavirus », « 2019-nCov », « Covid-19 », « SARS-Cov-2 » et « coronavirus disease-19 ».

Références bibliographiques

- [1] Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *CCDC Weekly* 2020;2. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>.
- [2] Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the icelandic population. *New England Journal of Medicine* 2020;382:2302–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>.
- [3] Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Vecchio CD, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *MedRxiv* 2020:2020.04.17.20053157. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>.
- [4] Lytras T, Dellis G, Flountzi A, Hatzianastasiou S, Nikolopoulou G, Tsekou K, et al. High prevalence of SARS-CoV-2 infection in repatriation flights to Greece from three European countries. *J Travel Med* 2020;27. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa054>.
- [5] Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax* 2020. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215091>.
- [6] Barrett ES, Horton DB, Roy J, Gennaro ML, Brooks A, Tischfield J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. *MedRxiv* 2020:2020.04.20.20072470. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072470>.
- [7] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 2020;25:2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>.
- [8] Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases* 2020;94:154–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>.
- [9] CESP. Investigation de l'épidémie de COVID-19 au sein du Groupe Aéronaval 2020. https://www.defense.gouv.fr/content/download/583466/9938746/file/20200405_929_ARM_SSA_CESPA_rapport_epidemi_e_covid19_Gan_VEXP.pdf (accessed June 2, 2020).
- [10] Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020;382. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>.

- [11] Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *The Journal of Infectious Diseases* 2020;jiaa077. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>.
- [12] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406–1407. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- [13] Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened among Close Contacts in Nanjing, China. *MedRxiv* 2020:2020.02.20.20025619. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025619>.
- [14] Zhen-Dong T, An T, Ke-Feng L, Peng L, Hong-Ling W, Jing-Ping Y, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerging Infectious Disease Journal* 2020;26. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2605.200198>.
- [15] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine* 2020;382:970–1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
- [16] Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;93:284–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>.
- [17] Du Z, Wang L, Xu X, Wu Y, Cowling BJ, Meyers LA. The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases. *MedRxiv* 2020:2020.02.19.20025452. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20025452>.
- [18] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- [19] Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-M, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>.
- [20] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance* 2020;25:2000062. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>.
- [21] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 2020;172:577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- [22] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1177–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
- [23] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:672–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- [24] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:565–74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- [25] Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>.
- [26] Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* n.d. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5).
- [27] Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance* 2020;25:2000257. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>.

[28] Casey M, Griffin J, McAloon CG, Byrne AW, Madden JM, McEvoy D, et al. Estimating pre-symptomatic transmission of COVID-19: a secondary analysis using published data. MedRxiv 2020:2020.05.08.20094870.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20094870>.

Rédaction

Stéphane LE VU (Santé publique France)

Relecture

Mathieu TOURDJMAN, Ndeindo NDEIKOUNDAM, Mathias BRUYAND, Denise ANTONA, Jean-Claude DESENCLOS, Daniel LEVY-BRUHL, Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Didier CHE, Bruno COIGNARD, Geneviève CHENE (Santé publique France), Elisabeth DELAROCQUE ASTAGNEAU (APHP), Sylvie VAN DER WERF (Institut Pasteur).

Appui documentaire

Edwige BERTRAND, Olivier DELMER, Manon JEULAND, Lise SAINSON (Santé publique France).

Citation suggérée : Synthèse rapide COVID-19. Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Saint-Maurice : Santé publique France, 8 juillet 2020 : 7 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr>

Avertissement : cet état de la littérature a été arrêté au 2 juin 2020. Il tient compte des connaissances disponibles à cette date et sera susceptible d'être mis à jour en fonction des nouvelles connaissances.