

**#Pop
Health
Lab**

Corona Immunitas Fribourg

Immunité de la population

Episode 2/2021

IMPRESSUM

© Laboratoire de santé des populations (#PopHealthLab), Université de Fribourg, avril 2021

Reproduction partielle autorisée, sauf à des fins commerciales, si la source est mentionnée.

DOI : 10.5281/zenodo.4738358

Analyse des données et rédaction du rapport :

Emna El May¹ MSc, Daniela Anker¹ MSc, Adina Epure¹ MD, Cornelia Wagner¹ MSc, Jean-Luc Magnin² PhD, Alexia Schmid³ MSc, Cristian Carmeli¹ PhD, Pierre-Yves Rodondi³ MD, Arnaud Chiolero¹ MD PhD, Stéphane Cullati¹ PhD

1) Laboratoire de santé des populations (#PopHealthLab), Université de Fribourg

2) Laboratoire HFR Fribourg – Hôpital cantonal (HFR)

3) Institut de Médecine de Famille (IMF), Université de Fribourg

Conduite de l'étude Corona Immunitas Fribourg :

#PopHealthLab : Daniela Anker, doctorante en épidémiologie et santé publique ; Dr Cristian Carmeli, maître d'enseignement et de recherche ; Prof Arnaud Chiolero, directeur ; Dr Stéphane Cullati, maître d'enseignement et de recherche et responsable de l'étude ; Emna El May, collaboratrice scientifique ; Dr Adina Epure, doctorante en épidémiologie et santé publique ; Catherine Girard, collaboratrice administrative supérieure ; Cornelia Wagner, doctorante en épidémiologie et santé publique.

IME : Lucille Fragnière, collaboratrice scientifique ; Daniel Maric Aebi, secrétaire ; Alexia Schmid, collaboratrice scientifique ; Prof Pierre-Yves Rodondi, directeur.

HFR Fribourg – Hôpital cantonal : Dr Jean-Luc Magnin, chef des laboratoires ; Dr Stefan Pfister, chef-adjoint des laboratoires.

Soutien :

L'étude Corona Immunitas Fribourg (www.fricovid.ch) est conduite avec le soutien de l'École Suisse de Santé Publique (Swiss School of Public Health, SSPH+, <https://ssphplus.ch/>) dans le cadre du programme de recherche Corona Immunitas (www.corona-immunitas.ch/).

Citation proposée :

El May E, Anker D, Epure A, Wagner C, Magnin JL, Schmid A, Carmeli C, Rodondi PY, Chiolero A, Cullati S, au nom du groupe de recherche Corona Immunitas. Corona Immunitas Fribourg : Immunité de la population, épisode 2/2021, Laboratoire de santé des populations (#PopHealthLab), Université de Fribourg. doi: 10.5281/zenodo.4738358

Disponibilité :

Vous trouverez ce rapport sur www.fricovid.ch, section Corona Immunitas Fribourg.

Résumé

- Corona Immunitas Fribourg a pour objectif d'estimer le nombre et la proportion des personnes dans le canton de Fribourg ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2 et ayant développé des anticorps. Elle est réalisée dans le cadre du programme national Corona Immunitas sous l'égide de l'École Suisse de Santé Publique (SSPH+) et est prévue en 5 phases. Plusieurs cantons ont rejoint le programme, et pour certains à des phases différentes.
- A Fribourg, une première étude a eu lieu de juillet 2020 à octobre 2020 (phase II de Corona Immunitas). Les résultats, publiés dans le rapport « Corona Immunitas Fribourg : Immunité de la population, épisode 1/2020 », révélaient qu'après la première vague environ 8% de la population fribourgeoise avait développé des anticorps contre le virus SARS-CoV-2.
- Pour la deuxième étude à Fribourg (phase III de Corona Immunitas), le but était d'estimer la proportion de personnes qui ont développé des anticorps au décours de la deuxième vague épidémique. 3841 adultes âgés de 20 ans et plus ont été invités à participer et 449 (12%) ont accepté de faire un test sérologique entre le 30 novembre 2020 et le 5 février 2021 (55% de femmes ; âge moyen : 54 ans) .
- La proportion de personnes avec des anticorps est de 19% (intervalle de confiance à 95%: 15% à 23%). Le peu de personnes vaccinées à fin janvier ont un effet négligeable sur cette proportion. Dès lors, depuis le début de la pandémie et ce jusqu'à fin janvier 2021, c'est-à-dire au décours de la deuxième vague et avant le déploiement de la campagne de vaccination, ce sont près de 50'000 (entre 40'000 et 60'000) adultes âgés de 20 ans et plus du canton de Fribourg qui ont été infectés par le virus.
- Durant cette même période, plus de 23'321 adultes âgés de 20 ans et plus ont été diagnostiqués infectés par le virus (par test PCR ou antigénique rapide) dans le canton de Fribourg. On peut donc estimer qu'environ 1 infection sur 2 a été diagnostiquée. Si on ne tient compte que de la période allant d'octobre 2020 à janvier 2021, ce sont environ 3 infections sur 4 qui ont été diagnostiquées. Par comparaison, après la première vague et avant la deuxième, nous estimions que seul 1 infection sur 8 avait été diagnostiquée.
- Il est certain qu'un nombre important de personnes vont être infectées et vaccinées dans les mois à venir. Afin d'évaluer ces nombres, l'étude sera reconduite à l'été 2021 ainsi qu'à l'automne 2021.

Kurzfassung

- Corona Immunitas hat sich zum Ziel gesetzt, die Anzahl und den Anteil der Menschen im Kanton Freiburg zu schätzen, die mit dem SARS-CoV-2-Virus infiziert wurden und Antikörper entwickelt haben. Sie wird im Rahmen des nationalen Programms Corona Immunitas unter Swiss School Public Health (SSPH+) durchgeführt und ist in 5 Phasen geplant. Mehrere Kantone haben sich dem Programm angeschlossen, teilweise in unterschiedlichen Phasen.
- In Freiburg fand von Juli 2020 bis Oktober 2020 eine erste Studie statt (Phase II von Corona Immunitas). Die Ergebnisse, die im Bericht " Corona Immunitas Fribourg: Immunité de la population, épisode 1/2020 " veröffentlicht wurden, zeigten, dass nach der ersten Welle etwa 8% der Freiburger Bevölkerung Antikörper gegen den SARS-CoV-2-Virus entwickelt hatten.
- Das Ziel der zweiten Studie in Freiburg (Phase III von Corona Immunitas) war den Anteil der Personen abzuschätzen, die, während der zweiten Epidemiewelle Antikörper entwickelt haben. 3841 Erwachsene von 20 Jahren und älter wurden zur Teilnahme eingeladen und 449 (12%) stimmten zu, sich zwischen dem 30. November 2020 und dem 5. Februar 2021 einer serologischen Untersuchung zu unterziehen (55% Frauen; Durchschnittsalter: 54 Jahre).
- Der Anteil der Menschen mit Antikörper betrug 19% (95% Konfidenzintervall: 15% bis 23%). Die geringe Anzahl der Ende Januar geimpften Personen hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf diesen Anteil. Daher schätzen wir, dass seit Beginn der Pandemie und bis Ende Januar 2021, d.h. während der zweiten Welle und vor dem Einsatz der Impfkampagne, etwa 50'000 (zwischen 40'000 und 60'000) Erwachsene von 20 Jahren und älter im Kanton Freiburg mit dem Virus infiziert wurden.
- Im gleichen Zeitraum wurden im Kanton Freiburg mehr als 23'321 Erwachsene von 20 Jahren und älter als positiv für SARS-CoV-2 diagnostiziert (durch PCR oder Antigen-Schnelltest). Wir können daher schätzen, dass etwa 1 von 2 Infektionen diagnostiziert wurde. Betrachtet man nur den Zeitraum von Oktober 2020 bis Januar 2021, wurden etwa 3 von 4 Infektionen diagnostiziert. Im Vergleich dazu schätzten wir, dass nach der ersten Welle und vor der zweiten Welle nur 1 von 8 Infektionen diagnostiziert wurde.
- Es ist sicher, dass in den kommenden Monaten eine erhebliche Anzahl von Menschen infiziert und geimpft wird. Um diese Zahlen zu bewerten, wird die Studie im späten Frühjahr 2021 sowie im Herbst 2021 wiederholt.

Abstract

- Corona Immunitas Fribourg aims at estimating the number and proportion of people who have been infected with the SARS-CoV-2 virus and have developed antibodies in the Canton of Fribourg. It is carried out within the framework of the national Corona Immunitas program coordinated by the Swiss School of Public Health (SSPH+) and is planned in 5 phases. Several Cantons have joined the program at different phases.
- In Fribourg, a first study took place from July 2020 to October 2020 (phase II of Corona Immunitas). The results, published in the report "Corona Immunitas Fribourg: Population Immunity, Episode 1/2020", revealed that after the first wave about 8% of the population in the Canton of Fribourg has developed antibodies against the SARS-CoV-2 virus.
- For the second study in Fribourg (phase III of Corona Immunitas), the aim was to estimate the proportion of people who developed antibodies during the second epidemic wave. 3'841 adults aged 20 years and older were invited to participate and 449 (12%) agreed to undergo serological testing between November 30, 2020 and February 5, 2021 (55% women; mean age: 54 years).
- The proportion of people with antibodies was 19% (95% confidence interval: 15% to 23%). The small number of people vaccinated at the end of January represents a negligible share of this proportion. Therefore, since the beginning of the pandemic and until the end of January 2021, that is during the second wave and before the deployment of the vaccination campaign, we estimate that about 50'000 (between 40'000 and 60'000) adults aged 20 years and more in the Canton of Fribourg have been infected by the virus.
- During this same period, more than 23'321 adults aged 20 years and older were diagnosed as positive for SARS-CoV-2 (by PCR or rapid antigen test) in the Canton of Fribourg. We can therefore estimate that approximately 1 out of 2 infections was diagnosed. If the period from October 2020 to January 2021 is considered only, approximately 3 out of 4 infections were diagnosed. By comparison, after the first wave and before the second wave, we estimated that only 1 out of 8 infections was diagnosed.
- It is certain that a significant number of people will be infected and vaccinated in the coming months. To assess these numbers, the study will be repeated in late spring 2021 as well as in fall 2021.

Contexte et buts de l'étude

Évaluer le nombre de personnes dans la population qui ont été infectées par le virus SARS-CoV-2 est une information essentielle pour adapter les mesures de contrôle de la pandémie et pour en mesurer les effets. Menée dans le cadre du programme Corona Immunitas sous l'égide de l'École Suisse de Santé Publique (SSPH+), l'étude Corona Immunitas Fribourg a pour objectif d'estimer le nombre et la proportion de personnes dans le canton de Fribourg ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2 et ayant développé des anticorps.

Bref historique de la pandémie

L'épidémie du virus SARS-CoV-2 a pris origine à Wuhan en Chine, provoquant la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (1). La maladie s'est rapidement répandue dans le monde entier. Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décrété une situation de pandémie de COVID-19 et a annoncé une situation d'urgence de santé publique de portée internationale (2).

En Suisse, une première infection au virus et un premier décès dû à la maladie COVID-19 sont déclarés les 25 février et 5 mars 2020, respectivement. C'est le début de la première vague de l'épidémie et les autorités suisses mettent rapidement en place un crescendo de mesures sanitaires : interdiction des manifestations de plus de 100 personnes, fermeture des écoles, puis fermeture des frontières, des commerces et des restaurants et finalement une généralisation du télétravail. A la mi-avril, le nombre de cas est redescendu, les mesures sanitaires s'assouplissent et la situation épidémiologique est, du moins apparemment, sous contrôle pendant l'été.

Dès octobre 2020, l'épidémie reprend fortement et c'est le début de la deuxième vague. Début janvier, les autorités suisses ré-instaurant le semi-confinement et les mesures sanitaires mises en place lors de la

première vague. Au moment de la rédaction de ce rapport, l'épidémie est toujours fortement présente en Suisse et dans le canton de Fribourg.

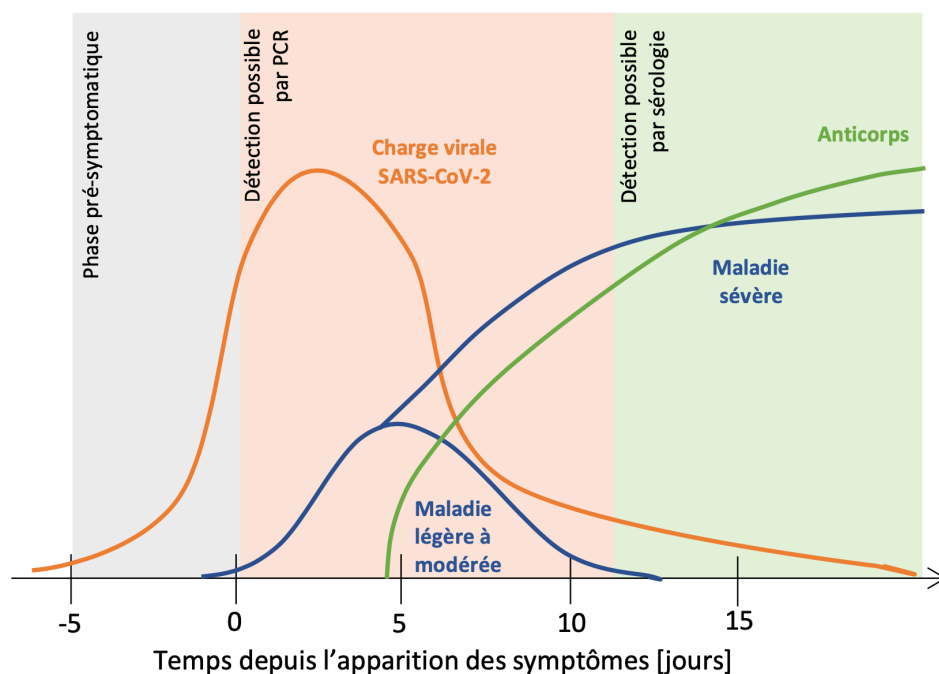
Infection et réponse immunitaire au SARS-CoV-2

La transmission du virus SARS-CoV-2 se produit principalement lors de contact avec une personne infectée. Il est également possible que la transmission s'effectue via des surfaces contaminées (3). C'est un nouveau virus auquel la population n'a jamais été exposée et cette dernière n'a donc que peu, voire pas, de défenses immunitaires pour le contrer. Dès lors, la population est fondamentalement non protégée contre ce virus, ce qui est propice à la propagation de ce dernier.

La réponse immunitaire suite à une infection par le SARS-CoV-2 demeure encore mal comprise. Une partie de la réponse immunitaire se fait par la production d'anticorps qui apparaissent quelques jours après l'infection (**Figure 1**). La durée pendant laquelle les anticorps restent détectables est très discutée (4) ; elle serait probablement de plusieurs mois (5). Cependant, il est possible que certaines personnes ne développent pas d'anticorps que les anticorps disparaissent, en particulier si les symptômes ont été faibles. Il reste incertain si et pour combien de temps une personne est immunisée après une première infection.

La première étude sur Fribourg a montré que jusqu'à début octobre 2020, c'est-à-dire après la première vague, la proportion d'adultes âgés de 20 ans et plus du canton avec des anticorps était de 8% (intervalle de confiance à 95% : 4% à 12%). Dans le présent rapport, notre objectif était d'estimer à nouveau cette proportion au décours de la deuxième vague de l'épidémie et de rendre compte de l'évolution dans le temps de la propagation et de l'immunité depuis que la pandémie a débuté.

Figure 1. Schéma simplifié de l'évolution de la charge virale, de la maladie et des anticorps lors d'une infection au SARS-CoV-2. La détection par PCR est possible lors d'une infection aiguë, au moment où la charge virale est assez élevée pour pouvoir être détectée. Le test par PCR (Polymerase Chain Reaction) est utilisé le plus souvent durant les 10 jours suivant l'apparition des symptômes. Les anticorps apparaissent quelques jours après l'infection et sont détectables entre 7 et 14 jours après le début des symptômes. Il n'est pas encore clairement établi pendant combien de temps ces anticorps restent détectables. (Figure adaptée de Cevik et al. (6))



Méthode

L'étude Corona Immunitas Fribourg a été réalisée par le Laboratoire de santé des populations (#PopHealthLab) et l'Institut de Médecine de Famille (IMF) de l'Université de Fribourg, en collaboration avec le laboratoire HFR Fribourg – Hôpital cantonal (HFR) (7). Le protocole de recherche a été validé par les commissions d'éthique du canton de Zurich et du canton de Vaud.

Cette étude s'inscrit dans le cadre du programme de recherche national Corona Immunitas (7) conduit par l'École Suisse de Santé Publique (SSPH+, www.corona-immunitas.ch) et financé par des partenaires privés et publics, notamment l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Dans le cadre de ce programme, plus de 40 études sont menées conjointement, en utilisant les mêmes méthodes, soit au sein de la population générale, soit dans des populations spécifiques (telles que le

personnel de santé, les conducteurs de bus ou les résidents d'EMS) et ce dans plusieurs cantons en Suisse (**Figure 2**). Le programme est divisé en plusieurs phases (**Figure 3**). Une première étude (phase II de Corona Immunitas) a été menée à Fribourg à la suite de la première vague de l'épidémie et a fait l'objet d'une publication en décembre 2020. A cette période, près de 8% des adultes du canton de Fribourg avaient développé des anticorps contre le SARS-CoV-2. La deuxième étude à Fribourg (phase III de Corona Immunitas) a pour objectifs d'estimer la prévalence de l'infection au virus dans la période au décours de la deuxième vague de l'épidémie et de décrire l'évolution dans le temps de la propagation et de l'immunité.

Figure 2. Carte des cantons impliqués dans le programme national Corona Immunitas et les diverses populations étudiées. Le programme se développe en continu et s'adapte en fonction de l'évolution de la pandémie. Actuellement, 14 universités et instituts de santé suisses sont impliqués et près de 40 études avec plus de 30'000 participants issus de tous les cantons en Suisse sont en cours (7).

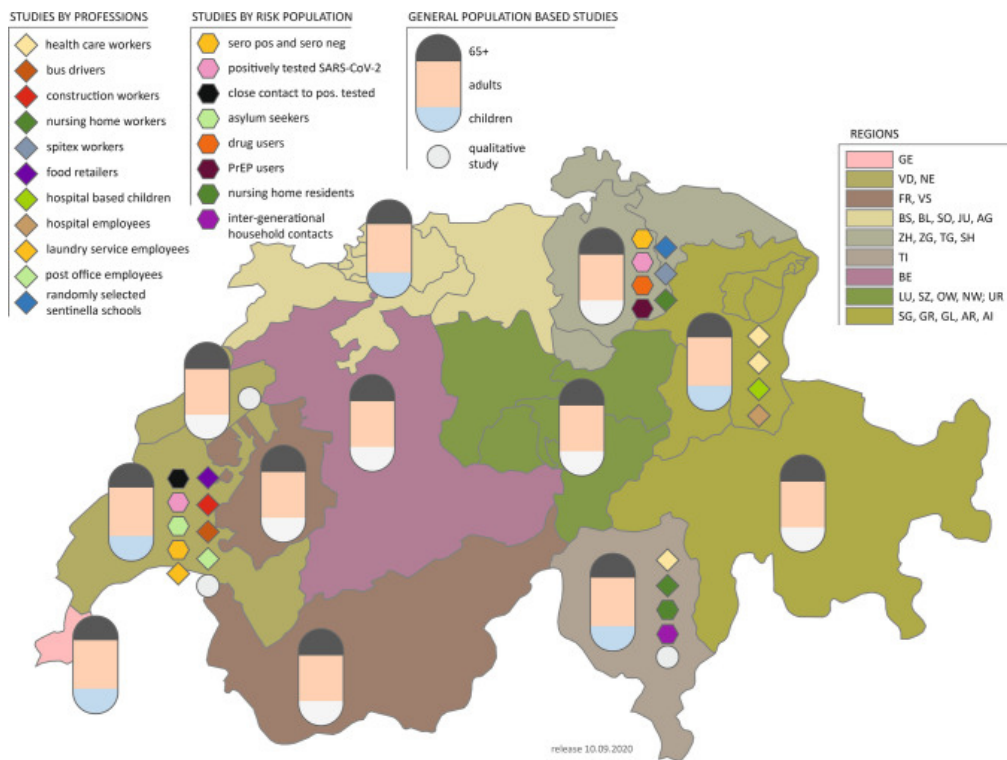
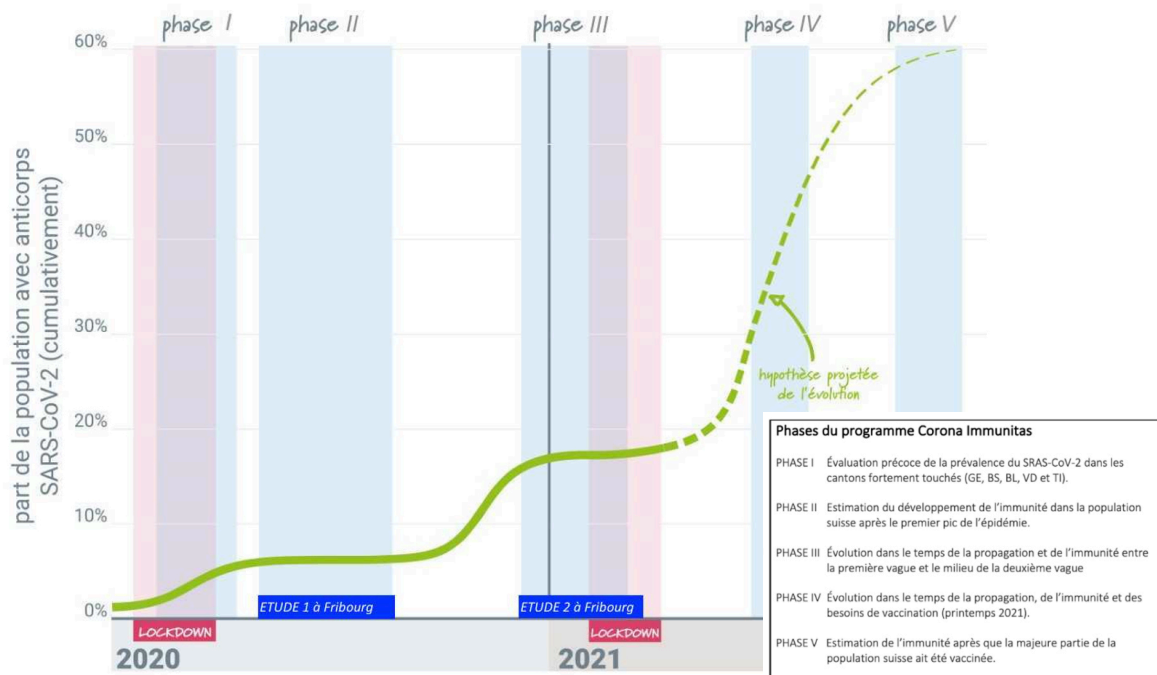


Figure 3. Corona Immunitas est un programme qui se déroule en 5 phases. Fribourg a rejoint le programme à partir de la phase II qui s'est déroulée après la 1^{ère} vague de l'épidémie. La deuxième étude à Fribourg (phase III de Corona Immunitas) a eu lieu au décours de la 2^{ème} vague. Les phases IV et V auront probablement lieu, respectivement, à l'été 2021 et à l'automne 2021 (7).



Description de l'étude Corona Immunitas Fribourg

La deuxième étude transversale a été menée auprès d'un échantillon représentatif de la population adulte âgé de 20 ans et plus du canton de Fribourg. Les personnes invitées à participer ont été sélectionnées au hasard dans le registre de la population du canton de Fribourg par l'Office Fédéral de la Statistique. Après avoir donné leur accord, les participants ont répondu à un questionnaire et ont eu une prise de sang pour déterminer la présence d'anticorps (IgG/IgA).

Les prises de sang ont été effectuées entre le 30 novembre 2020 et le 5 février 2021 sur plusieurs sites des hôpitaux fribourgeois, à la permanence médicale de Fribourg et au centre médical de la Veveyse. Pour les personnes à mobilité réduite et les personnes vulnérables (à plus haut risque de développer une forme sévère de COVID-19), des prises de sang ont été organisées à domicile par l'entreprise MedHome, service de garde de médecins à domicile. Selon les critères de l'OFSP, les personnes considérées comme vulnérables sont les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes et les adultes atteints d'au moins un des problèmes de santé suivants : hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, diabète, maladies chroniques des voies respiratoires, cancer, faiblesse immunitaire due à une maladie ou à un traitement, obésité, cirrhose du foie et/ou maladies rénales chroniques.

La mesure des anticorps IgG et IgA a été réalisée au moyen du test SenASTrIS (Sensitive Anti-SARS-CoV-2 Spike Trimer Immunoglobulin Serological) développé par le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) et l'Institut Suisse de Recherche sur les Vaccins (7, 8). La présence de ces anticorps indique avec une très haute probabilité que la personne a été infectée par le virus SARS-CoV-2 dans le passé (spécificité de 99.7% et sensibilité de 96.6% 15 jours après l'infection) (7, 8). Les

analyses des échantillons ont été menées par le CHUV et par l'Institut des maladies infectieuses de l'Université de Bern (IFIK)

Analyses

La prévalence de la population avec des anticorps a été estimée au moyen d'un modèle de régression logistique bayésien standardisé pour la distribution d'âge et de sexe dans la population et tenant compte de la performance du test (proportions de faux positifs et de faux négatifs). En outre, ce modèle permet de générer des estimations de prévalence représentatives de la population du canton de Fribourg. Pour calculer le nombre de personnes infectées, le nombre d'habitants de 20 ans et plus a été multiplié par la prévalence (nombre d'habitants de 20 ans et plus du canton de Fribourg en 2019 : 250'403 ; 20-64 ans : 198'907 ; 65 ans et plus : 51'496 (Source : Office Fédéral de la Statistique, OFS)).

Résultats

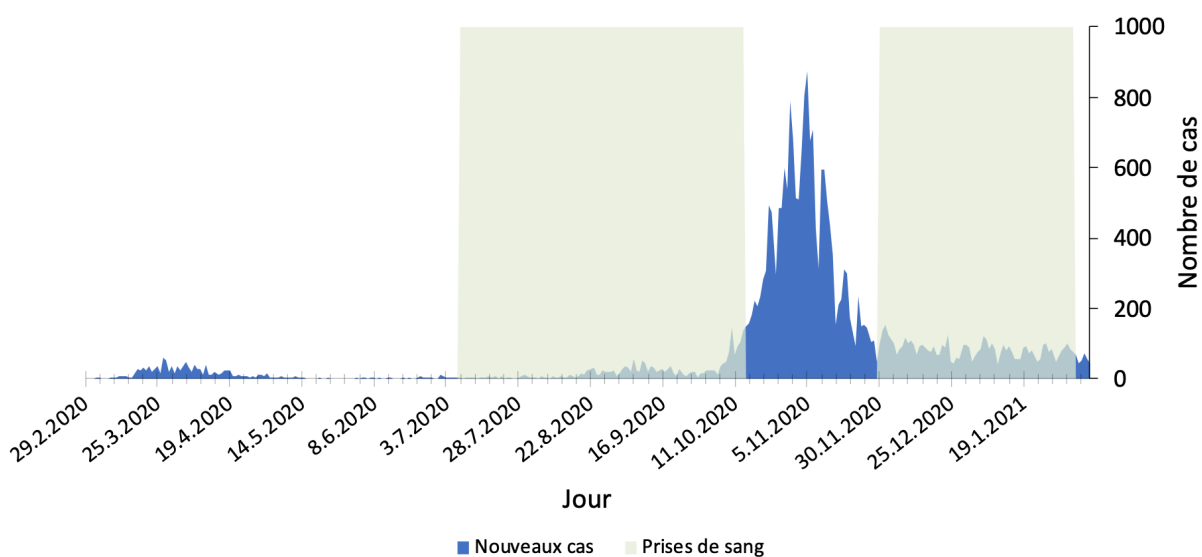
Depuis le début de l'épidémie et jusqu'au 26 janvier 2021, 25'373 cas diagnostiqués par PCR ou test rapide antigéniques ont été identifiés chez les habitants tout âge confondu dans le canton de Fribourg, dont 23'321 cas parmi les habitants âgés de 20 ans et plus (Source : Etat de Fribourg) (**Figure 4**).

Sur les 3841 résidents du canton invités à participer, 449 (12%) ont accepté. Les prises de sang ont été effectuées entre le 30 novembre 2020 et le 5 février 2021. Parmi les participants, 55% étaient des femmes, l'âge moyen était de 54 ans et 49% présentaient un ou plusieurs critères de vulnérabilité (**Tableau 1**).

Tableau 1. Caractéristiques des participants. La vulnérabilité est définie selon les critères de l'Office Fédéral de la Santé Publique (9).

Caractéristiques	Total	Individus avec anticorps contre le virus	Individus sans anticorps contre le virus
Nombre (%)	449 (100%)	92 (20%)	357 (80%)
Femmes	245 (55%)	48 (52%)	197 (55%)
Hommes	204 (45%)	44 (48%)	160 (45%)
Age [années], moyenne (dév. standard)	54 (16)	56 (17)	54 (16)
Catégorie d'âge			
20-64	302 (67%)	57 (62%)	245 (69%)
65+	147 (33%)	35 (38%)	112 (31%)
Niveau d'éducation			
Scolarité obligatoire ou pas de certificat	29 (6%)	10 (11%)	19 (5%)
Apprentissage ou maturité	222 (49%)	42 (46%)	180 (50%)
Hautes écoles (HES, université, EPF)	198 (44%)	40 (43%)	158 (44%)
Occupation professionnelle			
Retraité-e	160 (36%)	33 (36%)	127 (36%)
En formation / aux études	16 (4%)	2 (2%)	14 (4%)
Travailleur/se indépendant-e	30 (7%)	8 (9%)	22 (6%)
Employé-e	240 (53%)	50 (54%)	190 (53%)
Sans emploi	17 (4%)	0 (0%)	17 (5%)
Critères de vulnérabilité, n (%)			
Cancer	10 (2%)	4 (4%)	6 (2%)
Diabète	22 (5%)	6 (7%)	16 (4%)
Maladies et/ou traitement qui affaiblissent le système immunitaire	10 (2%)	3 (3%)	7 (2%)
Hypertension artérielle	74 (16%)	13 (14%)	61 (17%)
Maladie cardio-vasculaire	45 (10%)	10 (11%)	35 (10%)
Maladie chronique des voies respiratoires	32 (7%)	6 (7%)	26 (7%)
Allergie au pollen ou rhume des foins	92 (20%)	12 (13%)	80 (22%)
Obésité	53 (12%)	11 (12%)	42 (12%)
Enceinte	2 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
Vulnérables	220 (49%)	41 (45%)	179 (50%)

Figure 4. Évolution des nouveaux cas diagnostiqués par PCR en laboratoire, Fribourg. En bleu, l'évolution du nombre de cas par jour (Source : État de Fribourg (10)). En vert, les périodes durant lesquelles les prises de sang ont été effectuées à Fribourg lors de la 1ère et de la 2ème étude.



La prévalence d'adultes âgés de 20 ans et plus avec des anticorps IgG ou IgA (c'est-à-dire des IgG, des IgA, ou les deux types d'anticorps) dans le canton de Fribourg est passée de 8% après la première vague à 19% (intervalle de confiance à 95% (IC 95% : 15% à 23%) (**Figure 5**). Entre ces deux périodes, la prévalence a augmenté de manière similaire chez les personnes de 20-64 ans et celles de 65 ans et plus, et chez les femmes comme chez les hommes.

Les **figures 6** et **7** montrent les augmentations, entre les 2 études de prévalences d'adultes avec des IgG (avec ou sans IgA par ailleurs) ou avec des IgA (avec ou sans IgG par ailleurs).

Figure 5. Prévalence d'anticorps (IgG+ ou IgA+) dans la population du canton de Fribourg, par âge et sexe. En gris, les prévalences mesurées lors de la 1ère étude et en bleu les prévalences mesurées lors de la 2ème étude.

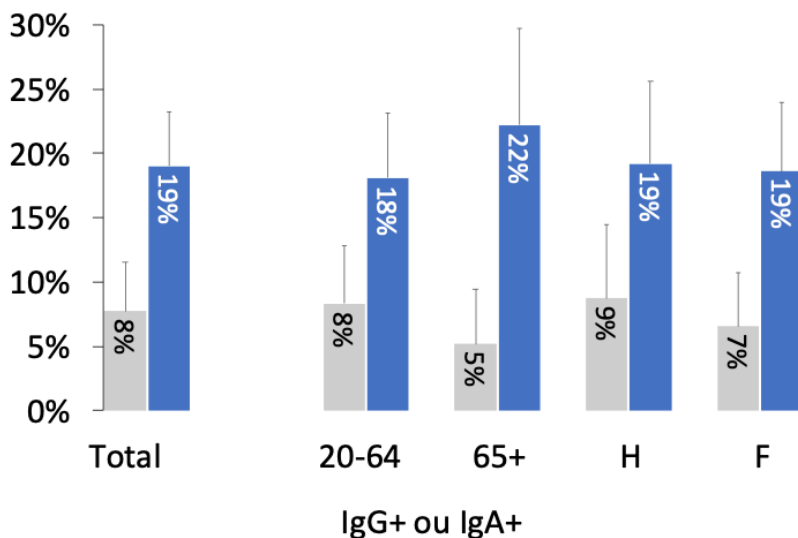


Figure 6. Prévalence d'anticorps (IgG+) dans la population du canton de Fribourg, par âge et sexe. En gris, les prévalences mesurées lors de la 1ère étude et en bleu les prévalences mesurées lors de la 2ème étude.

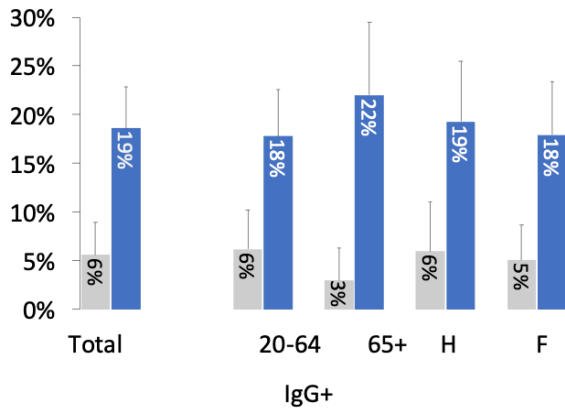
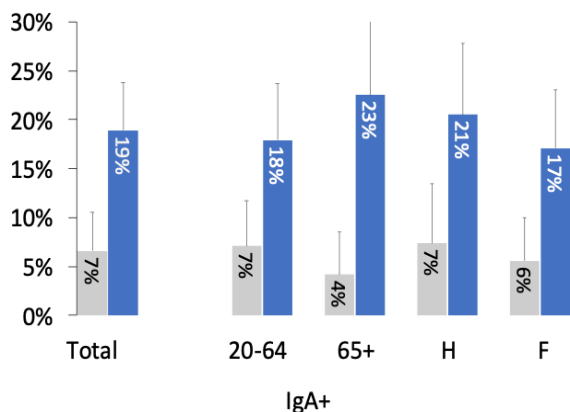


Figure 7. Prévalence d'anticorps (IgA+) dans la population du canton de Fribourg, par âge et sexe. En gris, les prévalences mesurées lors de la 1ère étude et en bleu les prévalences mesurées lors de la 2ème étude.



Très peu de participants ont été vaccinés avant l'examen de sérologie. Dès lors, rapporté à la population du canton, on peut estimer que le nombre d'individus âgés de 20 ans et plus vivant dans le canton de Fribourg ayant été infectés est d'environ 50'000 (entre 40'000 et 60'000) au décours de la deuxième vague contre environ 20'000 après la première vague de l'épidémie.

En date du 26 janvier 2021 (10 jours avant la date de la dernière prise de sang de l'épisode 2), 23'321 cas avaient été diagnostiqués par PCR ou test rapide antigénique chez les adultes du canton de Fribourg (**Figure 4**). On peut donc estimer qu'environ 1 infection sur 2 a été

diagnostiquée. Si on ne tient compte que de la période allant d'octobre 2020 à janvier 2021, ce sont environ 3 infections sur 4 qui ont été diagnostiquées. Par comparaison, après la première vague et avant la deuxième, nous estimons que seul 1 infection sur 8 avait été diagnostiquée.

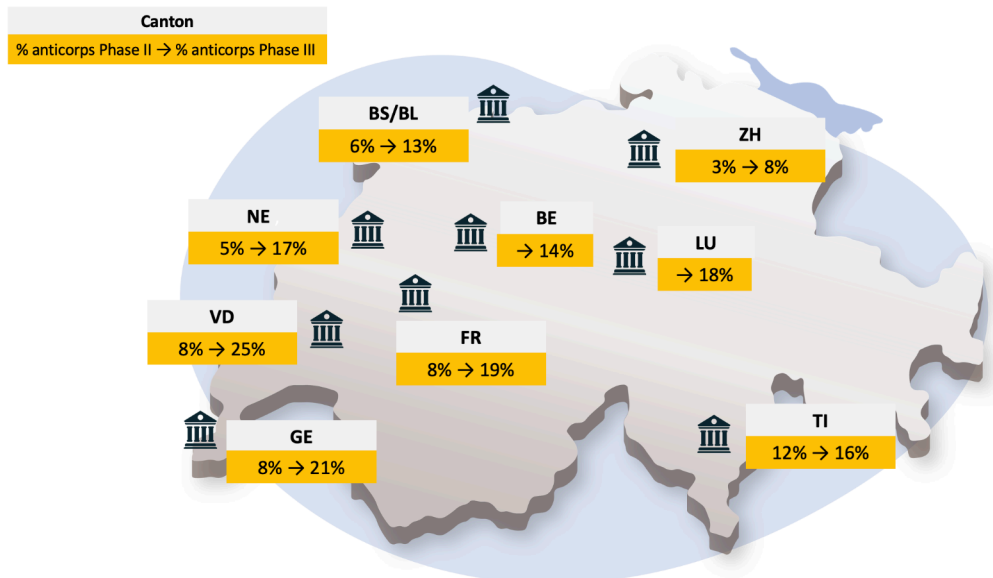
Discussion

Selon nos analyses, près d'un adulte sur 5 du canton de Fribourg a développé des anticorps contre le SARS-CoV-2 au décours de la deuxième vague de l'épidémie de COVID-19. Ce chiffre est cohérent avec ce qui a été observé dans d'autres cantons suisse tels que Lucerne, Genève et Vaud qui, comme Fribourg, ont été fortement touchés par les deux vagues de l'épidémie, et qui ont rapporté des prévalences de 18%, 21% et 25% entre décembre 2020 et février 2021 (11,12,13) (Figure 8).

Si l'on compare le nombre d'adultes du canton de Fribourg qui ont développé des anticorps contre le SARS-CoV-2 avec le nombre de cas diagnostiqués positifs par PCR ou test rapide antigénique dans cette même population depuis le début de la pandémie jusqu'au décours de la deuxième vague (période à laquelle nos échantillons de sang ont été récoltés), on estime qu'environ 1 cas sur 2 a été diagnostiqué. Cette proportion a été multipliée par 4 depuis le déclin de la première vague (épisode I de notre étude) où seulement une infection sur 8 était diagnostiquée (14). Depuis le début de la deuxième vague, ce sont 3 cas sur 4 qui ont été diagnostiqués.

Dans d'autres régions du monde, des prévalences allant de 14% (Angleterre) à plus de 75% à (Manaus, Brésil) ont été mesurées (15,16). La comparaison de ces prévalences doit se faire avec beaucoup de précaution à cause des différences méthodologiques, autant du point de vue de la sélection des participants que des tests sérologiques utilisés (Encart 1).

Figure 8. Prévalence (%) d'anticorps (IgA+/IgG+) dans divers cantons suisses. Les mesures ont été effectuées entre mai et octobre 2020 pour la phase II et entre novembre 2020 et février 2021 pour la phase III, selon les régions.



Encart 1. Comparaison entre les études séroépidémiologiques

Il est difficile de comparer des prévalences entre plusieurs pays ou régions car les tests utilisés ne sont souvent pas les mêmes, leur performance n'est pas comparable et les mesures sont effectuées dans des conditions parfois très différentes. Il faut aussi tenir compte de la période pendant laquelle l'étude a été menée en regard de l'évolution de l'épidémie. Pour toutes les études menées dans le cadre du programme Corona Immunitas, un test commun a été utilisé pour faciliter la comparaison (7, 8). Ce test ne génère que peu de faux positifs et faux négatifs et a une haute sensibilité chez les personnes avec et sans symptômes au moment de l'infection. Par ailleurs, la comparabilité entre les cantons suisses est facilitée par la conduite de ces études pendant des périodes de temps bien définies et, dans la mesure du possible, identiques entre les cantons.

Limites et forces de l'étude

L'étude a plusieurs limitations. D'une part, les tests utilisés pour mesurer les anticorps sont imparfaits, produisant des faux-positifs et des faux-négatifs. D'autre part, la proportion de personnes avec des anticorps au moment de l'étude ne reflète peut-être pas exactement le taux d'infection cumulé dans la population depuis le début de la pandémie. En effet, il est possible que certaines personnes infectées n'aient pas développé d'anticorps. Par ailleurs, il est possible que les anticorps disparaissent après un certain temps, en particulier chez les personnes présentant peu de symptômes (17). Globalement, on sous-estime probablement le nombre de personnes ayant été infectées par le virus.

Une limitation majeure est le taux faible de participation à l'étude. Seulement 12% des personnes invitées ont participé, ce qui pose la question de la représentativité des résultats. Il est en effet probable que les personnes qui ont participé maîtrisent mieux la langue française ou allemande, comprennent mieux les documents d'information, ont une meilleure mobilité et une meilleure santé que la population générale. Il est possible que les participants présentent un plus faible risque d'infection que la population générale, ce qui indique que la prévalence d'infection serait sous-estimée. Il est toutefois également possible que les personnes pensant avoir été infectées avaient une plus grande motivation à participer. Enfin, les chiffres que nous proposons sont des estimations cantonales et il n'est pas possible d'avoir des

Encart 2. Vaccination, immunité acquise et immunité naturelle

Lorsqu'une proportion assez grande de la population est immunisée contre une infection, la propagation de cette infection peut diminuer, réduisant ainsi la probabilité que la population non-immunisée soit infectée. Ce phénomène dit d'immunité de groupe contribue notamment à protéger les personnes qui par exemple ont des contre-indications contre les vaccins ou qui sont immuno-déficientes. L'immunité de groupe a été bien décrite notamment pour la rougeole. Dans le cas de la COVID-19, l'immunité de groupe pourrait être - en théorie - atteinte par infections naturelles ou grâce à un vaccin (18) lorsque 50 à 70% de la population sera immunisée (19). Une immunité de groupe partielle pourrait jouer un rôle à la sortie de la 2ème vague mais restera probablement insuffisante pour bloquer, seule, une 3ème vague. La controverse est néanmoins forte sur ce sujet au vu notamment des questions quant à la persistance de l'immunité après une infection, des mutations du virus et du peu de données sur l'efficacité des vaccins en cours d'essai. La campagne de vaccination a débuté en janvier dans le canton de Fribourg. Grâce à la vaccination, une proportion de plus en plus importante de la population va développer une immunité acquise.

estimations plus fines, par exemple par district, notre échantillon n'étant pas assez grand.

Une force majeure de cette étude est de permettre le recensement de manière plus exhaustive des infections au SARS-CoV-2 qui ont eu lieu depuis le début de la pandémie, en comparaison au recensement des cas confirmés en laboratoire par test PCR ou test rapide antigénique. En effet, les cas confirmés ne représentent qu'une partie des infections car la majorité des cas ne présentent que peu voire pas de symptôme et ne sont probablement pas testés. Le test sérologique effectué sur un échantillon de sang permet, quant à lui, d'établir si une personne a été infectée par le SARS-CoV-2 dans le passé en détectant des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Il est possible de détecter des anticorps quelques jours après le début des symptômes et probablement jusqu'à plusieurs mois après l'infection (**Figure 1**).

Cet épisode de l'étude a été conduit avant que la vaccination soit déployée dans le canton. Très peu de participants ont été vaccinés avant la prise de sang et on peut donc estimer que la grande majorité des cas avec anticorps ont été infectés par le virus (**Encart 2**).

L'organisation nationale et coordonnée du programme de recherche Corona Immunitas est une autre force majeure car elle facilite la comparaison entre les cantons. De plus, dans le cadre de ce programme, des projets

ont pour but de caractériser la cinétique des anticorps, c'est-à-dire de décrire comment les anticorps évoluent dans le sang au cours du temps, et notamment s'ils disparaissent.

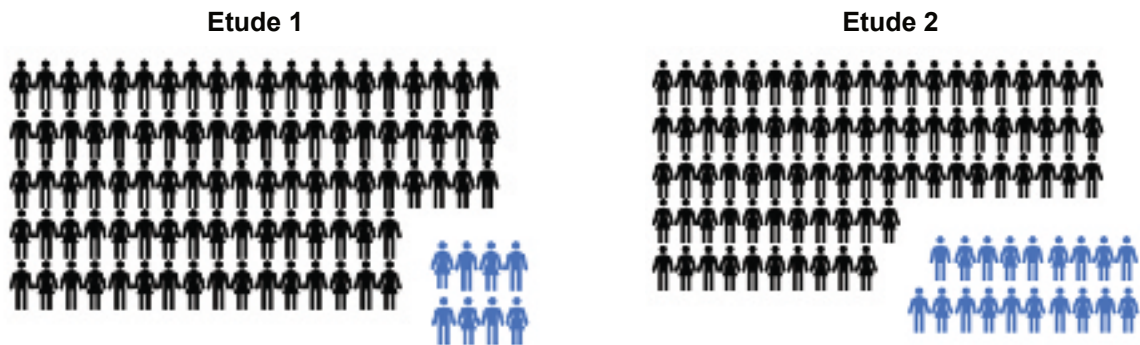
Enjeux sanitaires

Avant que ne débute la 3ème vague épidémique, notre étude suggère que la proportion de la population du canton de Fribourg infectée par le SARS-CoV-2 a plus que doublé en l'espace de 4 mois (Figure 9). Cependant, même en admettant qu'il existe une immunité après infection, une grande partie de la population reste probablement susceptible à une infection. Si l'on ne peut pas nier que toute immunité acquise dans la population représente un frein sur la propagation de l'épidémie, on peut au stade actuel exclure une immunité de groupe suffisante pour couper les chaînes de transmission de manière conséquente (Encart 2). Il est donc important de rester vigilant face au virus et de maintenir l'application des mesures sanitaires recommandées par les autorités.

Prochaines étapes

Cette étude ne permet pas d'évaluer le nombre de personnes qui seront infectées durant les prochains mois de la pandémie. Grâce à la vaccination, une proportion de plus en plus importante de la population va développer une immunité acquise. Afin d'évaluer ces nombres, l'étude Corona Immunitas sera reconduite à la fin du printemps 2021 et à l'automne 2021.

Figure 9. Suite à la première vague et avant que ne débute la 2ème vague (en date du 4 octobre), parmi 100 Fribourgeois âgés de 20 ans et plus, environ 8 ont été infectés. Au décours de la deuxième vague (en date du 26 janvier), ce sont près de 19 Fribourgeois sur 100 qui ont été infectés.



Références

1. Office fédéral de la santé publique OFSP. Nouveau coronavirus : maladie, symptômes, traitement. OFSP; 2020 [Consulté le 19 oct 2020].
2. Organisation Mondiale de la Santé OMS. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19. OMS; 2020 [Consulté le 19 oct 2020].
3. Organisation Mondiale de la Santé OMS. Transmission du SARS-CoV-2: Implications pour les précautions visant à prévenir l'infection. OMS; 9 juillet 2020.
4. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020; 396(10262):1595-606.
5. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020; eabd7728.
6. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020; 371:m3862.
7. West EA, Anker D, Amati R, Richard A, Wisniak A, Butty A, et al. Corona Immunitas: study protocol of a nationwide program of SARS-CoV-2 seroprevalence and seroepidemiologic studies in Switzerland. *Int J Public Health*. 2020; 65(9):1529-1548.
8. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, Andre C, Pellaton C, et al. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies. *J Virol*. 2020; JVI.01828-20.
9. Office fédéral de la santé publique OFSP. Coronavirus: personnes vulnérables. 2020 [Consulté le 19 oct 2020].
10. Etat de Fribourg. Coronavirus : statistiques évolution de la situation dans le canton. Etat Fribourg; 2020 [Consulté le 11 mar 2021].
11. Corona Immunitas. H1 Corona Immunitas Lucerne. 2021 [Consulté le 31 mars 2021].
12. Stringhini S, Zaballa M. E, Perez-Saez J, Pullen N, de Mestral C, Picazio A, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies after the second pandemic peak. *The Lancet Infectious Diseases* 2021.
13. Etat de Vaud. Un quart des vaudois sont maintenant immunisés contre le coronavirus, quelque soit leur âge. Etat de Vaud; 2021 [Consulté le 20 mar 2021].
14. Anker D, Chiolerio A, Epure A, Magnin JL, Schmid A, Carmeli C, Rodondi PY, Cullati S, au nom du groupe de recherche Corona Immunitas. Corona Immunitas Fribourg : Immunité de la population, épisode 1/2020, Laboratoire de santé des populations (#PopHealthLab), Université de Fribourg 2021.
15. Ward H, Cooke G, Whitaker M, Redd R, Eales O, Brown JC, et al. REACT-2 Round 5: increasing prevalence of SARS-CoV-2 antibodies demonstrate impact of the second wave and of vaccine roll-out in England. *MedRxiv*. 2021; 26:21252512.
16. Buss LF, Prete CA, Jr., Abraham CMM, Mendrone A, Jr., Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2020; 371(6526):288-92.
17. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(10):581-2.
18. Infovac. Plateforme d'information sur les vaccinations. Les vaccins : Coronavirus (COVID-19). Infovac; 2020 [Consulté le 19 oct 2020].
19. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(10):583-4.

**#Pop
Health
Lab**