



**MINISTÈRE
DES ARMÉES**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Investigation de l'épidémie de COVID-19 au sein du Groupe Aéronaval

21 janvier – 13 avril 2020

Sommaire

1	Introduction	6
2	Matériel et méthodes	7
2.1	Contexte épidémiologique du COVID-19 au cours de la mission du GAN.....	7
2.2	Risques d'introduction du virus au sein du GAN.....	7
2.2.1	Mouvements de personnels	7
2.2.2	Mesures de contrôle du risque d'introduction du virus	7
2.3	Investigation de l'épidémie à bord du PAN CDG	7
2.3.1	Population cible de l'investigation	7
2.3.2	Méthode d'enquête auprès de la population cible	8
2.3.3	Organisation temporelle de l'investigation.....	8
2.3.4	Recueil des données.....	8
2.3.5	Population d'étude.....	9
2.3.6	Etude de la chaîne de transmission au début de l'épidémie	9
2.3.7	Enquête environnementale	9
2.3.8	Analyse de données	9
2.3.9	Analyse génomique virale	11
2.4	Investigation de l'épidémie à bord de la FDA CHP	12
2.5	Investigations à Bord du BCR Somme et de la FASM La Motte-Picquet.....	12
2.6	Ethique et confidentialité	12
3	Résultats	13
3.1	Contexte épidémiologique en France et en Europe pendant la mission du GAN.....	13
3.1.1	Situation épidémiologique en France	13
3.1.2	Situation épidémiologique en Europe	15
3.2	Mission du PA CGD	17
3.3	Investigation de l'épidémie à bord du PAN CDG	19
3.3.1	Enquête épidémiologique	19
3.3.2	Dynamique de l'épidémie.....	28
3.3.3	Enquête environnementale	33
3.3.4	Génome viral	33
3.4	Investigation de l'épidémie à bord de la FDA Chevalier Paul	36
3.5	Investigation à bord du BCR Somme et de la FASM La Motte-Picquet.....	36
4	Discussion.....	36
4.1	Hypothèses et arguments sur l'introduction du virus au sein du PAN CDG.....	36
4.2	Absence de détection du signal épidémiologique.....	37
4.3	Diffusion du virus à bord	37
4.4	Les formes cliniques	38
5	Références	39
6	Dictionnaire des acronymes.....	40

Synthèse

Introduction

Une épidémie de COVID-19 est survenue au sein du Groupe aéronaval (GAN) français au cours d'une mission entre le 21 janvier et le 13 avril 2020. Cette épidémie a majoritairement concerné le Porte-avions nucléaire Charles de Gaulle (PAN CDG) en mars-avril 2020, après une escale à Brest. Une investigation épidémiologique a été menée par le Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées avec pour objectifs :

- d'identifier les voies possibles d'introduction du virus au sein du GAN ;
- décrire les caractéristiques de l'épidémie COVID-19 du PAN CDG ;
- décrire et modéliser la dynamique de diffusion l'épidémie à bord du PAN CDG.

Matériel et méthodes

Une enquête téléphonique a été conduite auprès de l'ensemble des personnels présents à bord du PAN CDG afin de recueillir des données sociodémographiques, cliniques et d'exposition. Les résultats des diagnostics biologiques par reverse transcriptase chain reaction (RT-PCR) de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été transmis par les antennes médicales en charge du suivi de ces personnels.

Les cas confirmés étaient définis comme suit : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET/OU ayant présenté des symptômes d'anosmie et/ou d'agueusie depuis le 21 février 2020 ET présent à bord du PAN CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Une analyse temps/lieu/population a été réalisée, ainsi que la description des tableaux cliniques avec leurs facteurs d'exposition associés. Le taux de reproduction instantané (R_t) de l'épidémie a été modélisé. Une analyse spatiale de l'épidémie à bord a été réalisée.

A partir de 60 échantillons, quarante-trois génomes viraux ont été séquencés et comparés aux génomes publiés dans les bases de référence.

Résultats

Sur une population de 1767, 1568 marins (89%) ont participé à l'enquête téléphonique, constituant la population d'étude. Le sexe ratio était de 6,9, avec un âge médian de 29 ans (intervalle interquartile [IIQ] 25-75% : 24-36 ans ; extrêmes : 18-60 ans). Sur 1568, 1064 marins (67,9%) étaient des cas confirmés COVID-19.

Quatre profils de patients avec des RT-PCR positives ont été décrits : les asymptomatiques (13,0% ; n=130) ; les symptomatiques ayant des symptômes aspécifiques (8,1% ; n=81 - patients symptomatiques mais ne présentant ni fièvre, ni toux, ni anosmie, ni agueusie) ; les symptomatiques ayant des symptômes considérés comme spécifiques du COVID-19 (76,3% ; n=764) ; les cas graves (2,6% ; n=26), qui ont nécessité un recours à l'oxygène.

L'âge et l'IMC augmentaient avec la sévérité du tableau clinique ; inversement pour le tabagisme.

Parmi les cas confirmés de COVID-19, les principaux symptômes rapportés étaient : anosmie (57,4%), céphalées (56,7%), agueusie (46,4%), asthénie (46,3%), myalgies (45,2%) et fièvre (44,8%). La durée médiane des symptômes était de 8 jours (IIQ 25-75% : 4-12 jours ; durée moyenne : 8,6 jours).

En analyse univariée, le fait d'être fumeur était un facteur protecteur de la survenue de la maladie COVID-19 (OR=0,58 [0,47-0,72] ; $p<0,001$). En analyse multivariée, le fait d'être fumeur restait un facteur protecteur de la survenue de la maladie COVID-19 (OR=0,59 [0,47-0,73] ; $p<0,001$). Le sexe et l'âge n'étaient pas liés de manière significative au fait d'être malade COVID-19.

En analyse univariée, l'âge était associé de manière significative au risque d'avoir une forme grave de COVID-19. La classe d'âge des 36-46 ans était 6 fois plus à risque de développer une forme grave (OR=6,08 [1,65-22,37] ; $p=0,007$) ; ce risque était encore majoré dans la classe d'âge des 46-60 ans (OR=14,49 [3,95-53,11] ; $p<0,001$). Les personnes présentant un surpoids ou une obésité (IMC ≥ 25) avaient 3,5 fois plus de risque d'avoir une forme grave de COVID-19 (OR=3,48 [1,57-7,73] ; $p<0,001$).

Le fait de fumer était un facteur protecteur des formes graves (OR=0,16 [0,04-0,67] ; $p<0,001$). En analyse multivariée, le fait d'être fumeur restait un facteur protecteur de la survenue d'une forme grave (OR=0,19 [0,04-0,83] ; $p=0,03$). La classe d'âge la plus élevée (OR=8,50 [2,24-32,31] ; $p=0,002$) et le surpoids/obésité (OR=2,68 [1,17-6,12] ; $p=0,02$) étaient des facteurs de risque d'une forme grave.

Le premier cas confirmé est survenu le 28/02/2020. Avant l'escale, de Brest deux autres cas sont survenus début mars. Pendant l'escale de Brest quatre autres cas sont survenus, et un cas est embarqué. Au total six des premiers cas appartiennent au personnel du pont d'envol et des hangars. Un diagramme de membrure permettait de modéliser la suite des échanges de cas entre les différentes parties du bord.

La cinétique d'évolution du R_t était en faveur d'une introduction du virus dès la fin février avec une réintroduction lors de l'escale de Brest.

Une première analyse des génomes viraux, basée sur le regroupement des souches (selon leur profil mutationnel), excluait une introduction et une propagation d'une souche unique. Plusieurs événements avec introductions multiples de virus et évolution des souches se sont produits.

Discussion

Les analyses spatiales et la modélisation de l'épidémie sont en faveur d'un début de l'épidémie avant l'escale à Brest du PA CDG, mais avec de nouvelles introductions de cas index au cours de l'escale. Les analyses génomiques identifient plusieurs souches virales et sont donc concordantes avec ces hypothèses.

Au cours de sa mission, le PA CDG a été exposé à de nombreuses reprises à un risque d'introduction du virus à bord. Malgré les mesures de contrôle prises, une épidémie est finalement survenue. Les tableaux cliniques souvent pauci-symptomatiques ont entraîné un retard à l'identification de cette épidémie à bord.

1 INTRODUCTION

Les coronavirus sont des virus enveloppés à ARN simple brin qui sont capables d'infecter de nombreux animaux dont l'homme. Ces virus sont caractérisés par leurs mutations rapides et leur capacité à franchir les barrières inter-espèces (1). Le 31 décembre 2019, une épidémie de pneumonies sévères d'étiologie inconnue, survenue dans la ville de Wuhan, province de Hubei, est notifiée par la Chine à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2). Un nouveau coronavirus est identifié quelques jours plus tard : le SARS-CoV-2, dont le génome présente 96% d'homologie avec un coronavirus de chauves-souris (3). La maladie liée à l'infection par le SARS-CoV-2 est secondairement nommée COVID-19. Les premiers cas ont été rattachés à la fréquentation d'un marché de fruits de mer et d'animaux de Wuhan, amenant à une première hypothèse de transmission zoonotique, de l'animal à l'Homme. La transmission interhumaine est démontrée dès fin janvier, avec en plus, la possibilité de transmission par des sujets sans symptômes (4,5).

L'épidémie s'est ensuite propagée dans d'autres provinces de Chine dès mi-janvier et dans plusieurs pays d'Asie. Au 30 janvier 2020, 18 pays rapportaient des cas importés, dont la France, et l'OMS qualifiait l'épidémie de COVID-19 d'urgence de santé publique internationale (6). Le 11 mars, 114 pays et territoires notifiaient des cas ou des situations épidémiques de COVID-19 et le Directeur Général de l'OMS déclarait une situation pandémique (7). Le premier cas importé en France est daté du 24 janvier 2020 (8). Plusieurs foyers épidémiques sont ensuite survenus dans le département de l'Oise, du Haut Rhin et du Morbihan. Le 29 février la France est passée en stade 2 de l'épidémie pour freiner sa propagation, puis le 14 mars en stade 3 pour atténuer les effets de la vague épidémique. Le 16 mars la décision d'un passage en confinement national a été annoncée, avec prise d'effet le 17 mars à midi.

Comme dans toute émergence, les connaissances sur le comportement de ce virus et de ses impacts sur la santé humaine ont évolué et continuent d'évoluer. La connaissance des tableaux cliniques de COVID-19 a été fortement liée au début de l'épidémie aux publications scientifiques chinoises. Les publications concernaient majoritairement des cas hospitalisés, donc à priori présentant des formes cliniques plus sévères. Les premières définitions de cas utilisées en France se sont appuyées sur ces connaissances et sur l'importance de détecter précocement les cas importés. Le lien avec des cas confirmés ou une exposition à des pays en situation épidémique ou des foyers épidémiques était donc nécessaire. Le Ministère de la santé et des solidarités français a édicté des recommandations pour la prise en charge de cette épidémie. Le Service de santé des armées (SSA) s'est appuyé sur ces stratégies mises en œuvre en France, tant pour la surveillance épidémiologique que pour les critères d'accès au diagnostic par biologie moléculaire. Ces stratégies ont été déclinées au sein des armées, directions et services (ADS).

Le 21 janvier 2020, le groupe aéronaval (GAN) constitué du Porte-avions Charles de Gaulle (PAN CDG), de son Groupe aérien embarqué (GAé) et son escadre (autres bâtiments de la Marine Nationale) est parti de Toulon pour une mission prévue jusqu'au 23 avril 2020. La première partie de la mission s'intégrait dans le cadre de l'Opération Chammal en Méditerranée. La seconde partie de la mission, après une escale à Chypre s'est déroulée en Atlantique et Mer du nord. Au cours de cette mission, d'autres bâtiments des Marines de l'Organisation du traité de l'Atlantique Nord (OTAN) ont interagi avec le GAN français. A la date du départ du GAN, aucun cas de COVID-19 n'était déclaré en France.

Malgré les mesures prises à bord pour éviter l'introduction du virus, une alerte sur une probable épidémie de COVID-19 à bord a été déclarée le 7 avril 2020. Une première équipe d'investigation épidémiologique a été déployée le 8 avril 2020 sur le PAN CDG, au large de la Pointe de Gascogne. Des prélèvements nasopharyngés ont été réalisés à bord du PAN CDG, permettant de confirmer biologiquement par reverse transcriptase polymérase chain réaction (RT-PCR) la présence de SARS-CoV-2 chez 50 marins malades. L'hypothèse d'une introduction du virus à bord lors d'une escale à Brest du 13 au 16 mars 2020 a alors été avancée.

Une seconde équipe d'investigation a été déployée le 11 avril 2020 au large de Brest, successivement à bord de la Frégate anti-sous-marine (FASM) La Motte-Picquet puis du Bâtiment de commandement et ravitaillement (BCR) Somme.

Le PAN CDG et la Frégate de défense aérienne Chevalier Paul (FDA CHP) sont retournés à leur port d'attache de Toulon le 13 avril 2020. Deux autres bâtiments de l'escadre du PAN CDG, le BCR Somme et la FASM La Motte-Picquet sont retournés au port militaire de Brest. Tous les membres des équipages classés suspects de ces bâtiments ont bénéficié d'un diagnostic du COVID-19 par PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé et ont été placés pour la très grande majorité d'entre eux en quatorzaine à terre. Des cas ont été confirmés dans l'équipage de la FDA CHP et pour 60% des personnels à bord du PAN CDG.

Le Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA) a été désigné officiellement le 19 avril 2020 pour mener l'investigation de cette épidémie au sein du GAN, avec une restitution attendue au plus tard le 04 mai 2020.

Les objectifs de cette investigation étaient de :

- identifier les voies possibles d'introduction du virus au sein du GAN ;
- décrire les caractéristiques de l'épidémie COVID-19 du PAN CDG ;
- décrire et modéliser la dynamique de diffusion l'épidémie à bord du PAN CDG.

Ce rapport présente les résultats obtenus en date du 04 mai 2020.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Contexte épidémiologique du COVID-19 au cours de la mission du GAN

La situation épidémiologique en France a été évaluée à partir des données publiées par Santé publique France dans ses points épidémiologiques disponibles à l'adresse suivante : <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID%2019%20%20point%20epidemiologique&publications=donn%C3%A9es®ions=National&sort=date>. Les cartes disponibles dans ces points épidémiologiques sont présentées sans modification.

La situation épidémiologique a été évaluée par le Service de veille et anticipation du CESPA à partir des données européennes en accès libre sur le site de l'Université Johns Hopkins dédié au coronavirus à l'adresse suivante : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Les fonds de carte utilisés sont en accès libre de droit. Des points épidémiologiques plus précis par ville européenne dans lesquelles des personnels ont transité avant leur montée à bord du PAN CDG sont présentés.

2.2 Risques d'introduction du virus au sein du GAN

2.2.1 Mouvements de personnels

Le risque d'introduction du virus à bord du PAN CDG a été étudié à partir de l'escale à Limassol, Chypre, du 21 au 26 février 2020, jusqu'à la fin de l'escale de Brest le 16 mars 2020. Ce choix a été fait en considérant la dynamique de l'épidémie à bord. Après le 16 mars, plus aucun mouvement n'était autorisé. Le début de la période d'étude a été pris au 08 mars sur la FDA CHP, compte tenu de la courbe épidémique, au 13 mars pour la FASM La Motte-Picquet, au 12 mars pour la BCR Somme.

2.2.2 Mesures de contrôle du risque d'introduction du virus

Ces mesures n'ont été étudiées que sur le PAN CDG, bâtiment le plus touché par l'épidémie. L'évolution de ces mesures au cours du temps a été mise en relation avec les différents points critiques identifiés.

2.3 Investigation de l'épidémie à bord du PAN CDG

2.3.1 Population cible de l'investigation

La population cible de l'enquête était l'ensemble des personnels à bord du PAN CDG au moment de l'épidémie déclarée le 07 mars 2020. Cette population était répartie en trois catégories : l'équipage du PAN CDG, l'Etat-major du GAN, les personnels du GAé, tous dénommés marins ou personnels dans la suite du document. Une base de données de ces personnels a pu être constituée grâce aux antennes médicales (AM) rattachées 9^{ème} Centre médicale des armées (CMA) à Toulon et au 16^{ème} CMA à

Brest, complétée à l'aide des services du PAN CDG. Cette base de données a servi à recontacter l'ensemble des sujets de l'investigation et comprenait 1767 personnes lors de l'arrivée à Toulon.

Au 14 avril, ces personnels débarqués étaient répartis sur Saint-Mandrier, Toulon, Hyères-les-Palmiers, Landivisiau, Quéven (Base Aéronavale de Lann Bihoué), avec plusieurs sites de logement possibles à Toulon et Saint-Mandrier.

2.3.2 Méthode d'enquête auprès de la population cible

Compte tenu de la dispersion des personnes en quatorzaine dans le département du Var et sur la région Bretagne, une enquête par questionnaire administrée par téléphone a été privilégiée. Cette méthode d'enquête, bien que nécessitant une mobilisation d'un nombre plus important d'enquêteurs, avait l'avantage de permettre un entretien avec les marins dans de meilleures conditions et d'obtenir des données de meilleure qualité. En effet, un interrogatoire en face-à-face aurait nécessité le port du masque pour le sujet interviewé et des équipements de protection individuelle pour les enquêteurs, conditions jugées inadaptées. Conformément à la réglementation, cette enquête étant nominative, le recueil était conditionné à l'acceptation préalable du sujet interviewé.

Un nouveau questionnaire a été créé à cet effet, avec pour objectif de compléter les données déjà existantes dans les bases de données suscitées, notamment les données cliniques des malades.

Une équipe d'une quinzaine d'enquêteurs a donc été constituée, comprenant des effectifs du CESP, des personnels réservistes du CESP, des élèves et personnels des Ecoles militaires de santé de Lyon-Bron, des personnels de la Marine nationale détachés de l'équipage de la Frégate Jean-Bart, de personnels de santé bénévoles. Tous ont reçu une formation afin de standardiser le recueil des données.

2.3.3 Organisation temporelle de l'investigation

- Jour (J) 0 : Réception de la mission de réaliser l'investigation de l'épidémie du GAN.
J0-J1 : Mise au point de la méthode d'investigation (sélection des variables à obtenir et du mode de recueil des informations, en fonction des contraintes de temps imposées).
J2 : Obtention des bases de données déjà existantes (ressources humaines, antennes médicales).
Validation et test du questionnaire avec des marins non impliqués dans l'épidémie.
Constitution d'une équipe de quinze enquêteurs.
Constitution de l'équipe multidisciplinaire en charge d'analyser, modéliser et interpréter les données.
J3-J9 : Formation des enquêteurs aux entretiens téléphoniques.
Appel téléphonique de chaque marin pour administration du questionnaire.
J3-J4 : Interrogatoires spécifiques de marins ayant des fonctions utiles à la compréhension globale.
J7-J10 : Nettoyage et consolidation de la base de données.
Rappel spécifique des marins ayant un tableau clinique précoce pour description du début de la transmission à bord.
J11-J13 : Analyse des données.
Rédaction du rapport d'investigation.

2.3.4 Recueil des données

➤ Questionnaire

Les variables recueillies dans le questionnaire complétaient les données déjà existantes et transmises par les AM, l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge, l'Hôpital d'Instruction des armées (HIA) Sainte-Anne, Toulon.

Ces variables étaient : le sexe, la date de naissance, la taille, le poids, la date d'embarquement à bord, la participation à des événements à bord, les sorties à terre en escale, la catégorie de grade (Officier, Officier marinier, Equipage), le métier à bord, les lieux de couchage et de travail, identifiés par un gisement (code alphanumérique), les mesures barrières appliquées à bord. La fréquentation de différents lieux (carrés, salle de sport, etc.) a été relevée en suivant le score suivant : 1 pour

jamais/parfois, 2 pour souvent, 3 pour toujours. La variable fumeur a été recueillie, plus pour étudier un lieu de regroupement de cas, que pour étudier un éventuel effet sur la maladie. Les symptômes présentés avec la date de début ont été relevés. La liste des symptômes recueillis était la suivante : fièvre objectivée par un personnel de santé ou sensation de fièvre, céphalées, toux, asthénie, malaise, myalgies, agueusie, anosmie, rhinite, mal de gorge, otalgie, dyspnée, douleur ou gêne thoracique, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales. Tous ces symptômes ont été rattachés à des tableaux cliniques de COVID-19 dans la littérature scientifique (9).

➤ Données biologiques

Les prélèvements biologiques ont été réalisés et analysés avant le début de l'investigation d'épidémie. Des écouvillons nasopharyngés ont été réalisés à bord du PAN CDG les 08 et 11 avril 2020, puis analysés en RT-PCR respectivement par l'IRBA et le service de biologie médicale de l'HIA Sainte-Anne. Les services de biologie médicale des HIA Bégin, Saint-Mandé et Percy, Clamart, Laveran ont aussi été impliqués dans l'analyse des écouvillons par RT-PCR à des temps différents.

L'ensemble des personnels du PAN CDG a en plus bénéficié d'un écouvillon nasopharyngé dès l'arrivée à Toulon. Les analyses par RT-PCR temps réel des prélèvements ont été réalisées par un laboratoire privé : Labosud, Montpellier. L'analyseur utilisé était un Cobas 6800 Roche® avec des kits cobas® SARS-CoV-2.

L'ensemble de ces résultats a été transmis au CESP de manière qualitative : positif, négatif, douteux. Ces résultats ont été fusionnés dans la base de données pour obtenir une unique variable de confirmation biologique des cas.

➤ Autres sources de données

Les données d'enquêtes ont été complétées lorsque nécessaire par les informations transmises par les médecins des forces en charge du suivi de la quatorzaine, le médecin infectiologue de l'HIA Sainte-Anne en charge des patients hospitalisés, les médecins épidémiologistes déployés à bord du PAN CDG et un spécialiste des ressources humaines de la Marine nationale.

2.3.5 Population d'étude

La population de l'étude était définie par l'ensemble des personnels répondant à l'enquête.

2.3.6 Etude de la chaîne de transmission au début de l'épidémie

Compte tenu du taux de reproduction R_0 attendu entre 2,2 et 2,7 (10), et du fait que l'investigation a été réalisée tardivement en fin d'épidémie, l'étude de la chaîne de transmission n'a pu être réalisée que pour les trois premières générations de cas auprès des individus identifiés comme cas index possibles. Après identification, tous ont été rappelés au moins une fois par un médecin pour préciser la date de début de leurs symptômes et leurs interactions avec les autres malades. Ces cas ont été repositionnés en analyse spatio-temporelle à bord en prenant en compte leurs lieux de travail et de couchage initial.

2.3.7 Enquête environnementale

Des prélèvements environnementaux ont été réalisés le 11 avril 2020, à bord du PAN CDG, au large de Toulon, par le Bataillon des marins-pompiers de Marseille (BMPM), l'ensemble de l'équipage étant encore à bord, soit au cœur de l'épidémie. Les analyses des échantillons ont été effectuées par la société C4Diagnostics®, Marseille. Une trentaine de prélèvements de surface par écouvillonnage a été réalisée ainsi que trois prélèvements d'air ambiant. La méthode exacte de prélèvement et d'analyse n'étant pas la propriété du SSA, elle ne sera pas détaillée ici et seuls les résultats les plus pertinents pour l'interprétation de l'épidémie seront présentés.

2.3.8 Analyse de données

a. Définitions de cas

Plusieurs définitions de cas ont été retenues pour les analyses descriptives et statistiques de cette épidémie. La période d'étude a été fixée entre le 21 février et le 13 avril 2020.

ii - Définitions utilisées pour les analyses descriptives

Cas asymptomatique : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET absence de symptômes inclus dans liste retenue ci-dessus (Cf. § 2.3.4) ET présent à bord du PAN CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Cas grave : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET oxygéo-requérant ET présent à bord du PAN CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Cas avec anosmie/agueusie : tout sujet ayant présenté des symptômes d'anosmie et/ou d'agueusie ET présent à bord du PAN CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Le choix de cette définition de cas s'est basé sur la valeur prédictive positive très élevée (VPP - probabilité d'être malade COVID-19 lorsque le signe clinique est présent) démontrée par Fontanet et col. après une étude rétrospective sérologique d'un cluster dans l'Oise. Dans cette étude, la VPP de l'anosmie était de 84,7% et celle de l'agueusie de 88,1% (9).

Cas avec clinique aspécifique : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET ayant présenté des symptômes autres que : anosmie, agueusie, toux et fièvre ET présent à bord du PAN CDG, quel que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Cas avec clinique spécifique : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET ayant présenté au moins un des symptômes suivants : anosmie, agueusie, toux OU fièvre ET étant non oxygéo-requérant ET présent à bord du PAN CDG, quel que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

Cas possible : toute personne ayant présenté des symptômes d'infection respiratoire aigüe (i.e. au moins un des signes parmi toux, dyspnée, douleur thoracique ou rhinite) avec une fièvre ou une sensation de fièvre ET présent à bord du PA CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

ii - Définition utilisée pour les analyses multivariées et les modélisations de l'épidémie

Cas confirmé : tout sujet avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ET/OU ayant présenté des symptômes d'anosmie et/ou d'agueusie depuis le 21 février 2020 ET présent à bord du PAN CDG, quelque que soit le nombre de jours, entre le 21 février et le 13 avril 2020.

b. Détection du signal épidémiologique à bord

La stratégie mise en œuvre pour détecter l'apparition d'un signal épidémiologique en faveur de la présence de cas de COVID-19 à bord du PA CDG a été évaluée. Les données de consultation pour une affection étiquetée otorhino laryngée (ORL) et d'hospitalisation toutes causes ont été consultées sur une période correspondant à l'ensemble de la mission. En l'absence de moyen de diagnostic à bord (RT-PCR), seule la définition de cas possible (Cf. § 2.3.8 – a) était utilisable par l'équipe médicale pour détecter un signal épidémiologique à bord. Cette définition correspond à la définition clinique de cas possible de COVID-19 utilisée en France.

c. Analyse statistique

Une analyse descriptive de l'épidémie et des caractéristiques des cas selon les différentes définitions a été réalisée. Un calcul de la sensibilité et spécificité des définitions de cas possible et cas avec anosmie/agueusie a été réalisée en prenant comme référence le fait d'avoir une RT-PCR SARS-CoV-2 positive. La recherche des facteurs de risque du COVID-19 a utilisé la définition de cas confirmé (Cf. § 2.3.8 – a). Les analyses multivariées ont été réalisées par régression logistique, méthode pas à pas descendante avec introduction dans le modèle des variables présentant un $p < 0,25$ en analyse univariée.

d. Modélisation de l'épidémie

Le taux de reproduction instantané R_t est une valeur qui, pour un instant donné « t » de la courbe épidémique, évalue le nombre de nouveaux cas produits à cet instant t, par les individus contagieux à ce même instant t (11). Il permet d'évaluer le nombre attendu de cas secondaires, si les conditions épidémiques qui prévalaient à l'instant t considéré restent inchangées. Très réactive aux modifications de la courbe épidémique, cette valeur R_t permet de mesurer la vitesse instantanée de propagation de l'épidémie et d'en détecter ses changements. Une méthode d'estimation de R_t est proposée dans les annexes de l'article Cori et col. (12).

Pour déterminer les changements significatifs du taux de reproduction instantané, sa courbe a été analysée à la recherche de changements structurels en utilisant la méthode de Bai et Perron (13).

e. Représentation spatiale de l'épidémie

➤ Avant l'escale de Brest

Une analyse spatiale de l'épidémie a été réalisée pour représenter la diffusion possible du virus à bord du PAN CDG. En raison de la classification des plans du PAN CDG, il n'était pas possible de présenter dans ce rapport les résultats graphiques de l'analyse spatiale détaillée. Une description en trois dimensions des gisements (lieux de couchage ou de travail), dans lesquels au moins un cas confirmé de COVID-19 a été identifié, a donc été réalisée. Pour cela, une transformation de la localisation de ces lieux en coordonnées cartésiennes a été effectuée.

Afin d'analyser spatialement l'épidémie, nous avons utilisé les deux points de départ temporel qui ont été obtenus grâce à l'analyse de la courbe épidémique :

- la date du 28/02 (correspondant au début de la courbe épidémique des cas confirmés de COVID-19) ;
- la date du 13/03 (correspondant à l'arrivée en escale de Brest).

L'échelle des délais entre les dates de survenue des symptômes a été transformée pour faciliter la lecture et l'interprétation du graphique.

➤ Après l'escale de Brest

Afin de représenter l'information épidémiologique, nous avons utilisé comme point de départ de l'analyse la date du 15 mars (soit 48 heures – délai minimum d'incubation - après l'arrivée en escale de Brest).

Pour calculer des taux d'attaque utilisables (TA, nombre de personnes devenues malades à partir du 15 mars rapporté au nombre de personnes ayant déclaré dormir ou travailler dans un endroit précis du bâtiment) nous avons procédé à des regroupements spatiaux de locaux par demi-tranche (tribord ou bâbord) afin que les TA soient suffisamment robustes pour être interprétable. Les TA ont été découpés en 7 niveaux de risque dont les bornes sont précisées ici : 0% - >0% - 5% - 10% - 15% - 20% - 25% - >25%.

f. Analyse des flux couchage – travail

Une analyse des flux entre lieux de couchage et de travail a été réalisée à partir des déclarations des cas confirmés. Afin de mettre en évidence les flux d'échange de personnes infectés par le SARS-CoV-2 à bord et leur influence dans la propagation de l'épidémie. Les lieux ont été regroupés par demi-tranche du bâtiment et représentés dans un diagramme chord ou diagramme de membrures. Dans ce diagramme l'épaisseur de chaque membrure est proportionnelle à l'importance des échanges.

g. Logiciel

Le logiciel R® 3.3.2 a été utilisé pour les analyses de données.

2.3.9 Analyse génomique virale

Un séquençage des génomes viraux circulant pendant l'épidémie à bord a été réalisé à partir des 60 premiers échantillons de cas confirmés COVID-19 par RT-PCR. Le séquençage a été réalisé par l'IRBA. Une aide à l'interprétation des résultats a été apporté par le CESP. Les génomes viraux

séquencés ont été comparés aux génomes publiés dans les bases de référence (GISAID). La recherche de plusieurs variants antigéniques, en faveur d'introductions multiples du SARS-CoV-2 à bord a été réalisée.

La construction des bibliothèques et le séquençage ont été réalisés suivant le protocole décrit dans la référence suivante : [dx.doi.org/10.17504/protocols.io.beuzjex6](https://doi.org/10.17504/protocols.io.beuzjex6). Le séquençage a été effectué sur un automate MiSeq Illumina en suivant les recommandations du fournisseur. A l'issue du séquençage, les quarante-trois génomes de coronavirus SARS-COV-2 ont été analysés en comparant la séquence nucléotidique de 29,9 kb à celle de la souche de référence Wuhan. Les substitutions détectées ont été reportées. Deux types d'analyses ont été effectués : une analyse par regroupement, c'est à dire par double clustering hiérarchique, et des analyses phylogénétiques. Le double clustering hiérarchique a été construit en utilisant comme distance la corrélation de Pearson et comme agrégation la moyenne non-pondérée des groupes associés (UPGMA) (14). Les reconstructions phylogénétiques ont été réalisées en utilisant Nexstrain (<https://nextstrain.org/>). Les génomes disponibles sur GISAID ont été téléchargés pour cette analyse (<https://www.gisaid.org/>).

2.4 Investigation de l'épidémie à bord de la FDA CHP

La population cible de l'investigation était de 216 personnels (i.e. personnels à bord du bâtiment au cours de la mission).

Les mouvements de personnels, constituant des modes d'entrées du virus à bord, ont été étudiés (Cf. § 2.2.1).

La méthode d'enquête par téléphone a été similaire à celle décrite pour le PAN CDG (Cf. § 2.3.2).

Tous les personnels du bord ont bénéficié d'un diagnostic du COVID-19 par RT-PCR SARS-CoV-2 à leur arrivée à Toulon.

2.5 Investigations à Bord du BCR Somme et de la FASM La Motte-Picquet

Ces investigations ont été menées à bord de ces deux bâtiments, en mer, entre le 11 et le 14 avril. La population cible de l'enquête était de 172 sujets pour le BCR Somme (168 personnels à bord et 4 débarqués) et de 119 sujets pour la FASM La Motte-Picquet.

Les mouvements de personnels, constituant des modes d'entrées du virus à bord, ont été étudiés, tout particulièrement les entrées de personnels en provenance du PAN CDG, foyer principal de l'épidémie au sein du GAN (Cf. § 2.2.1).

Une recherche active de tous les cas, marins ayant eu ou présentant des symptômes d'infection respiratoire, a été menée à bord et pour tous les personnels déjà débarqués au moment de l'investigation.

Tous les personnels du bord identifiés comme contact étroit ont bénéficié d'un diagnostic du COVID-19 par RT-PCR SARS-CoV-2 à leur arrivée à Brest.

2.6 Ethique et confidentialité

Cette investigation rentrait dans le cadre des investigations d'épidémies avec pour finalité la réponse à une alerte sanitaire. Il ne s'agissait donc pas d'une recherche sur la personne humaine.

Tous les enquêteurs ne faisant pas partie des personnels du CESP et impliqués dans l'investigation de l'épidémie ont signé une clause de confidentialité.

Pour l'enquête téléphonique, le consentement était systématiquement recueilli pour chaque personne interrogée. Tout refus notifié par le sujet de l'enquête a été relevé et a mis fin à l'entretien.

Les bases de données nominatives ont été échangées puis stockées sur un réseau informatique protégés, sous le système d'information OSEA (Outil de surveillance épidémiologique dans les armées), prévu pour contenir des données d'investigation d'épidémie à caractère nominatif ou indirectement nominatif et déclaré en tant que tel à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Par ailleurs, ces données sont couvertes par le secret médical.

Les données seront conservées au plus tard jusqu'à la fin des investigations nécessaires à la maîtrise des risques épidémiques et feront l'objet d'une anonymisation dans un délai maximal de 6 mois après la fin de cette investigation.

3 RESULTATS

3.1 Contexte épidémiologique en France et en Europe pendant la mission du GAN

3.1.1 Situation épidémiologique en France

Le premier cas de COVID-19 importé en France est daté du 24 janvier 2020 (Figure 1). Des groupements de cas ont ensuite été identifiés dès fin février, dans l'Oise, le Haut Rhin et le Morbihan. Le 07 mars la France comptabilisait 949 cas confirmés et 11 décès, le 10 mars 2 039 cas et 44 décès, le 15 mars 6 378 cas et 161 décès (15, 16). Un ensemble de mesures destinées à contrôler puis atténuer l'impact de l'épidémie ont été prises au niveau national entre le 29 février et le 14 mars 2020, aboutissant le 17 mars à un confinement national (Figure 1).

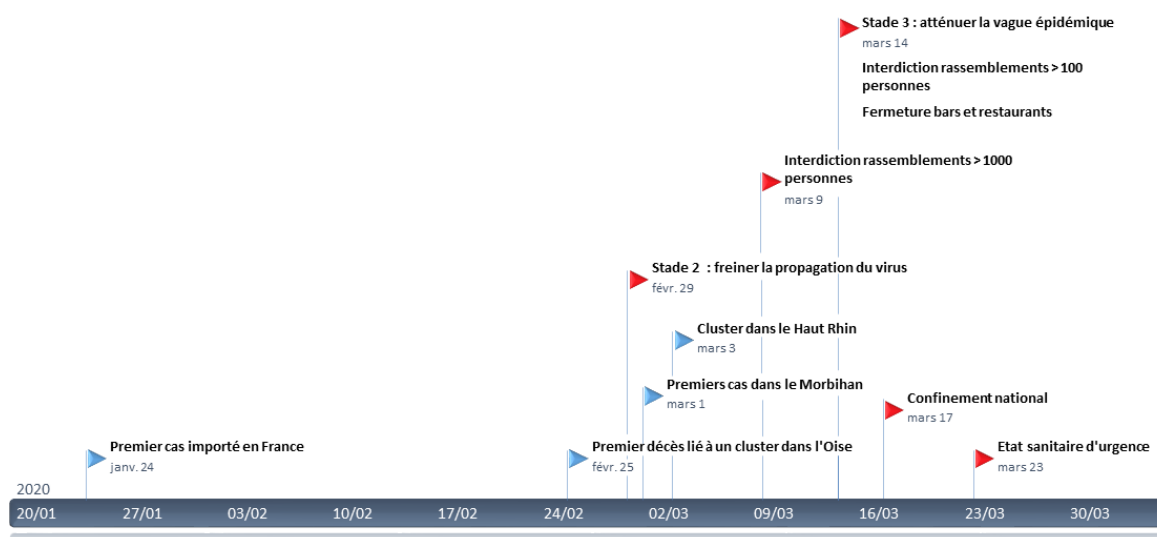


Figure1 : Emergence du COVID-19 en France et mesures nationales prises – janvier-mars 2020

Les figures 2 et 3 illustrent l'accélération brutale de l'épidémie entre le 10 et le 15 mars. Cette période correspond à la période de l'escale du PAN CDG à Brest (13 au 16 mars). Ces données du 10 et 15 mars ont été publiées respectivement le 12 et 18 mars.

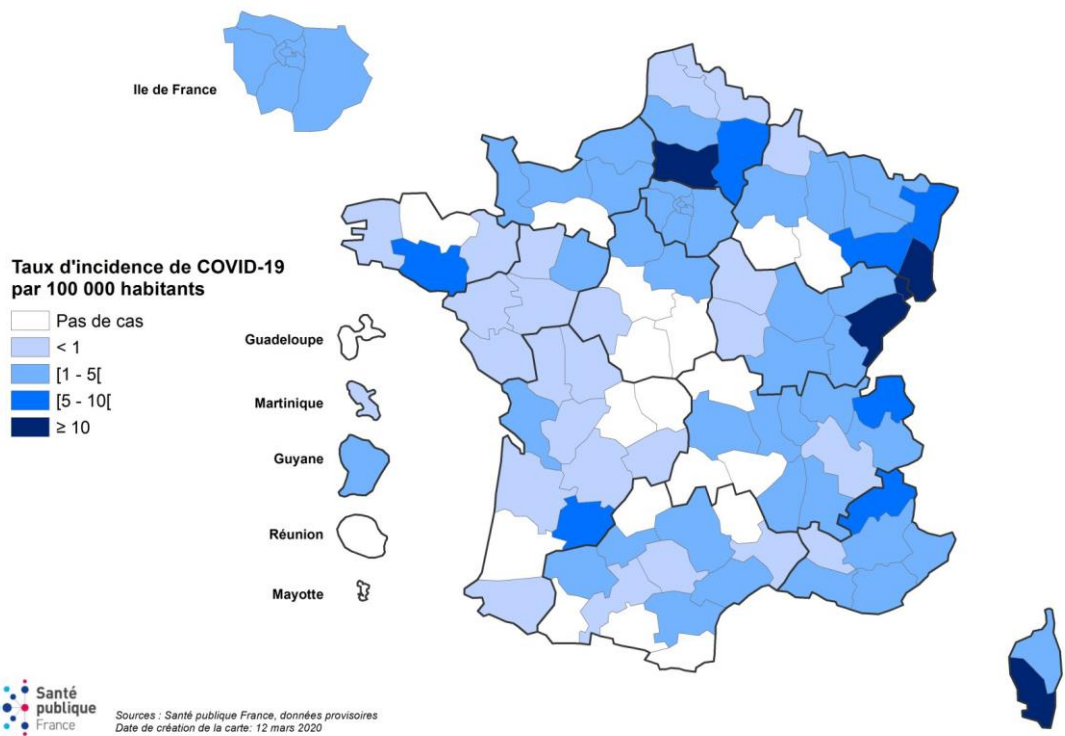


Figure 2 : Taux d'incidence cumulée des cas confirmés de COVID-19 par **département de résidence**, France, 10/03/2020 à minuit ($N=1\ 553$ cas avec département de résidence renseigné) – Source Santé publique France (15).

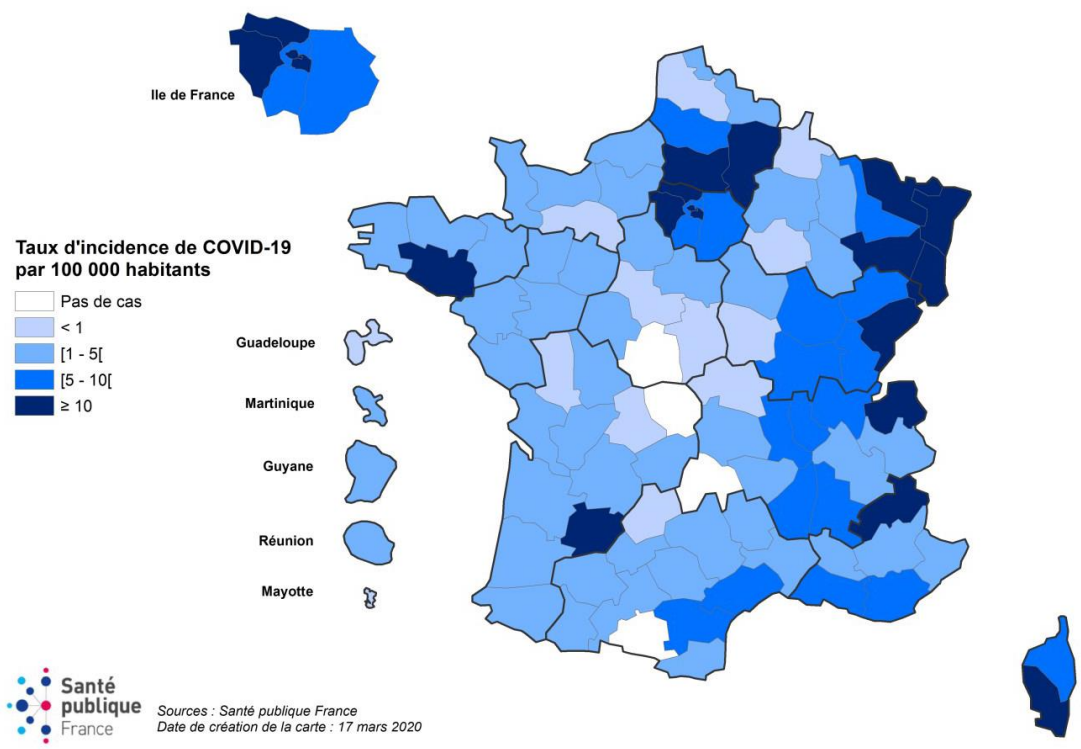
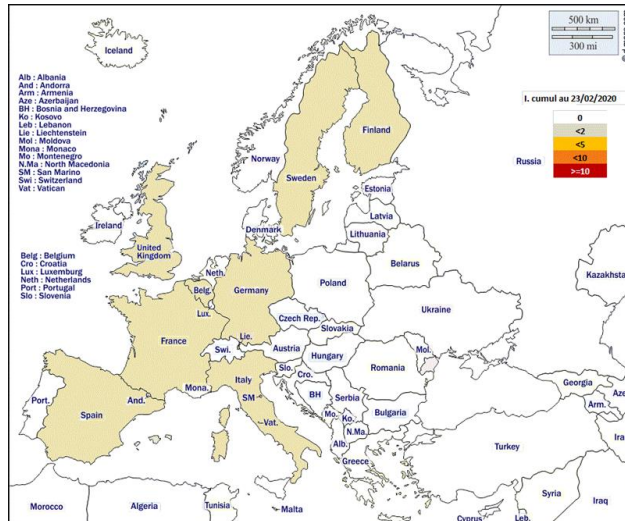


Figure 3 : Taux d'incidence cumulée des cas confirmés de COVID-19 rapportés à Santé publique France par **département de résidence**, France, 15/03/2020 à minuit (source : GoData) (16).

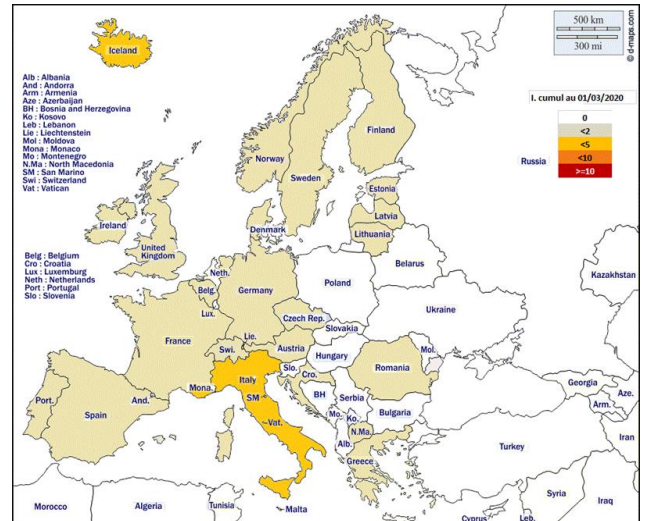
3.1.2 Situation épidémiologique en Europe

a. Extension de l'épidémie en Europe

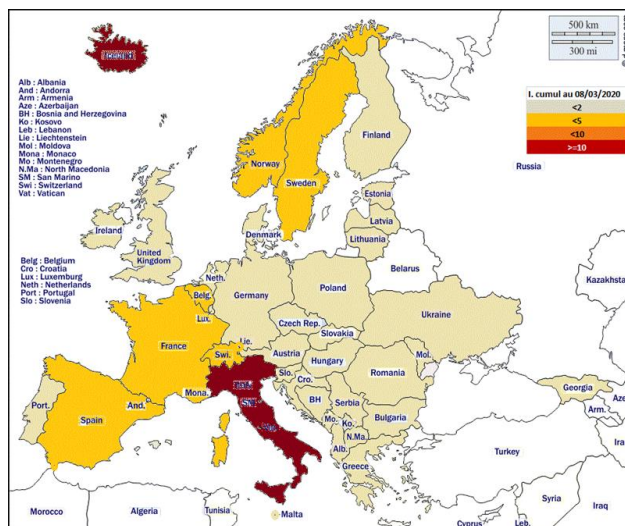
Au cours de sa mission, le GAN français a travaillé en collaboration avec plusieurs pays alliés européens. Plusieurs escales ont été effectuées dans des pays européens et des personnels en provenance de villes européennes ont été embarqués à bord du PAN CDG. La présentation de l'évolution de la situation épidémiologique du COVID-19 en Europe doit donc être mise en parallèle avec l'épidémie survenue sur le PAN CDG. La figure 4 illustre la rapidité de la propagation du virus à l'échelle européenne entre fin février et mi-mars 2020.



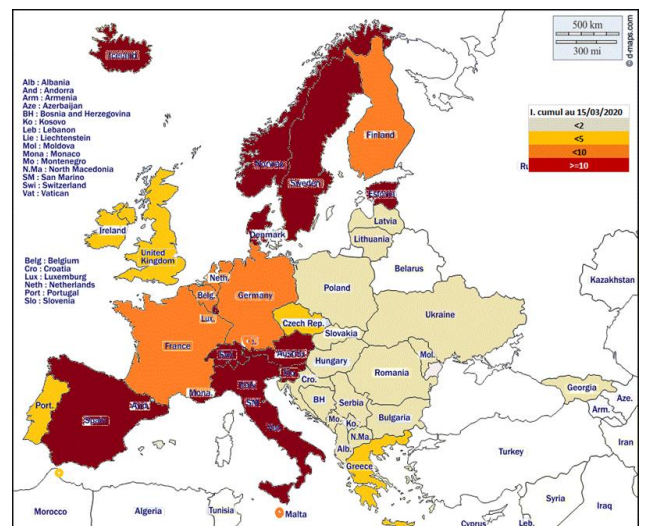
Situation au 23 février 2020



Situation au 01 mars 2020



Situation au 08 mars 2020



Situation au 15 mars 2020

Figure 4 : représentation cartographique de la propagation de l'épidémie de COVID-19 en Europe entre le 23 février et le 15 mars 2020, Source Service de veille et anticipation - CESPA.

b. Situation épidémiologique par villes d'intérêt

Plusieurs villes peuvent avoir été la source d'une contamination de personnels embarqués à bord du PAN CDG ou de la FDA CHP. Ces villes sont soit des lieux d'escale, soit des lieux de transit des personnels des équipages (Figure 5 et 6). Le détail des situations épidémiologiques de ces villes est présenté ci-dessous.

➤ **Limassol, Pahos, Lanarca, Chypre**

Les premiers cas de COVID-19 confirmés à Chypre sont survenus entre le 9 et 12 mars 2020, soit près de 15 jours après l'escale du PAN CDG. Ces cas étaient importés du Royaume-Uni, d'Italie, de Grèce et d'Allemagne. Ces premiers cas marquent le début de l'épidémie sur l'île.

La situation épidémiologique de Chypre ne permet pas de confirmer une exposition au virus lors de l'escale.

➤ **Haïfa, Israël**

Le premier cas de COVID-19 a été détecté en Israël le 21 février 2020. Jusqu'au 29 février, seuls des cas importés sont confirmés en Israël.

L'escale de la FDA CHP à Haïfa prend fin le 26 février, soit plusieurs jours avant le début d'une transmission autochtone du SARS-CoV-2.

➤ **Comiso, Sicile**

Les premiers cas sont survenus en Sicile dès le 25 février 2020. Au 2 mars, 10 cas étaient déclarés.

Des personnels sont montés à bord du PAN CDG depuis Comiso le 02 mars 2020 et peuvent avoir été exposés au virus.

➤ **Ibiza, Cadix, Espagne**

Les premiers cas sont survenus en Espagne entre le 31 janvier et le 25 février, dont un cas dans les Baléares à Palma de Majorque. La transmission autochtone semble avoir débuté dès le 26 février. Le 26 février, premier cas signalé en Andalousie a été confirmé à Séville, premier cas de transmission communautaire signalé en Espagne. Le lendemain, huit cas d'origine italienne et un d'Iran ont été signalés en Catalogne, en Castille-et-León et à Valence. Le 28 février, neuf autres personnes ont été testées positives en Andalousie et un cinquième cas a été confirmé à Madrid. Le 29 février, les Asturies et la Navarre ont signalé leurs premiers cas. Le 7 mars le nombre réel de cas est estimé 15 fois supérieur au nombre de cas confirmés. Le 13 mars l'état d'« alarme » national est décrété et le 15 mars le pays rentre en confinement.

Des personnels sont montés à bord du PA CDG depuis Ibiza et Cadix respectivement le 5 et 7 mars 2020 et peuvent avoir été exposés au virus.

➤ **Porto, Monte Real et Al Cochete (Lisbonne et sa région), Portugal**

Les premiers cas ont été confirmés les 2 et 3 mars respectivement à Porto et Lisbonne. Le 06 mars le pays est en phase épidémique. Porto et Lisbonne sont les villes les foyers principaux de l'épidémie au Portugal.

Des personnels sont arrivés sur le PAN CDG depuis ces villes le 9 et 10 mars 2020 et peuvent avoir été exposés au virus.

➤ **Portsmouth et Londres, Royaume-Uni**

Les premiers de cas de COVID-19 sont signalés à Londres et dans le Sud-Est de l'Angleterre dès le 28 février. Le 13 mars, 145 cas cumulés sont confirmés à Londres et 97 dans le Sud-Est. L'état d'urgence est déclaré le 16 mars.

La FDA CHP a fait escale à Portsmouth du 9 au 13 mars 2020. Des personnels sont allés à Londres au cours de cette escale et peuvent avoir été exposés au virus.

3.2 Mission du PA CDG

Les principaux événements de la mission GAN du 21 janvier au 13 avril 2020 sont représentés dans la figure 5. Le BCR Somme et la FASM La Motte Picquet n'ont rejoint l'escadre du PAN CDG en Atlantique qu'à partir de mars 2020.

Seule la FDA CHP a effectué l'ensemble de la mission avec le PA CDG. Les escales de la FDA CHP différaient de celle du porte-avions, avec une escale à Haïfa, Israël, en février et une escale à Portsmouth, Royaume-Uni, du 9 au 13 mars, avant de rejoindre le porte-avions à l'escale de Brest mi-mars. Ces deux bâtiments ont ensuite rejoint le port de Toulon.

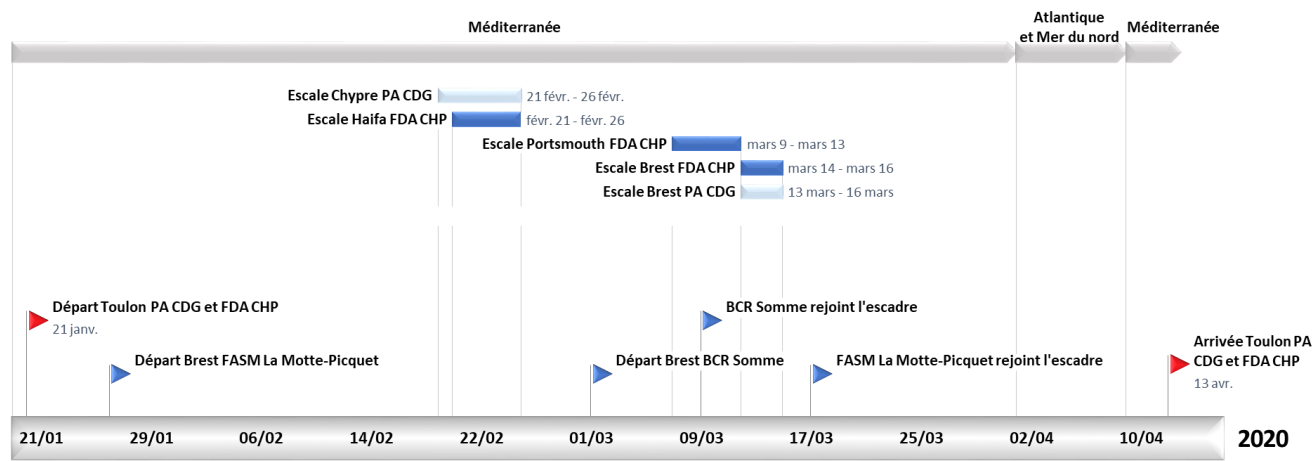


Figure 5 : Principaux marqueurs temporels de la mission du GAN, janvier-avril 2020.

La figure 6 illustre tous les moments à risque d'introduction du virus SARS-CoV-2 à bord du PAN CDG depuis l'escale à Chypre le 21 février 2020. La période entre le 21 janvier et le 21 février n'a pas été évaluée car trop à distance du début de l'épidémie pour être pertinente. En regard de ces risques, un ensemble de stratégies a été mise en œuvre pour les contrôler. Depuis l'escale de Chypre, tous les personnels montant à bord étaient évalués sur leurs expositions possibles au virus et suivis médicalement le cas échéant pour détecter l'apparition de symptômes évocateurs. En cas de toux et fièvre, les malades étaient placés à l'isolement en hospitalisation jusqu'à au moins 48h00 de la fin de leurs symptômes.

Des dispositions particulières ont été prises en plus pour l'escale de Brest :

- une information des personnels sur les mesures de prévention recommandées en France ;
- la suppression de la venue des familles à bord même si l'équipage était autorisé à descendre à quai ;
- l'interdiction de se rendre dans les clusters identifiés à ces dates dans le Morbihan et en Ille-et-Vilaine ;
- l'encadrement des interventions techniques à bord (pas de contact avec les livreurs, port de gants) ;
- la passation d'un questionnaire de dépistage du personnel « à risque » rejoignant le bord à l'occasion de cette escale (contact avec des patients COVID-19 confirmés ou probables, revenant d'une zone à risque, ou symptomatique).

A l'issue de l'escale, 350 membres d'équipage ou experts embarqués à Brest, pour lesquels une exposition possible avait été identifiée, ont bénéficié d'un suivi médical avec une prise de température biquotidienne. Dans les 14 jours suivants l'escale, des mesures de distanciation ont été prises à bord : suppression des rassemblements, suppression des appels, 2 postes de propreté par jour, diminution de la fréquence des briefings, règles sur le sport (limitation du nombre de personnes en séance de sport + pas d'agès, tapis individuel + limitation en salle de musculation), limitation du nombre de personnes dans les lieux collectifs et de restauration (période marquée * dans la figure 6). Ces mesures ont été assouplies, mais pas stoppées, à partir du 30 mars (période marquée ** dans la figure 6). Un concert a été organisé ce même jour dans le hangar du porte-avions.

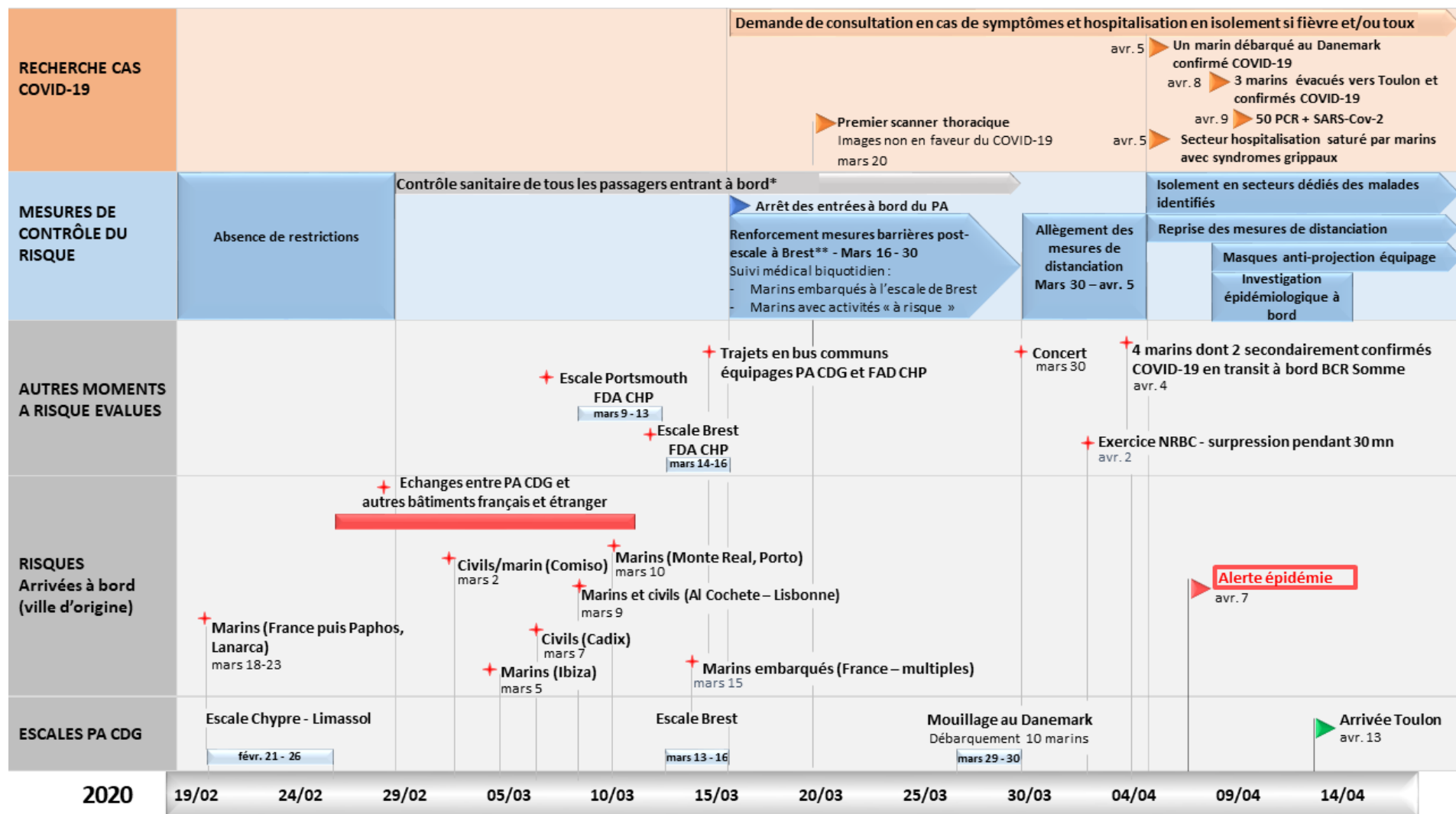


Figure 6 : Principaux moments représentant un risque d'introduction du virus à bord du PAN CDG, mesures de contrôle du risque et stratégies de confirmation des cas de COVID-19 mises en œuvre par le service médical du bord.

3.3 Investigation de l'épidémie à bord du PAN CDG

3.3.1 Enquête épidémiologique

a. Population d'étude

La population cible de l'enquête téléphonique était constituée de 1767 personnels. Vingt-deux personnes (1,2%, n=22) ont refusé de répondre au questionnaire et 177 (10,0%) étaient injoignables malgré plusieurs relances et messages laissés sur les répondeurs téléphoniques.

Au total, 1568 personnes, soit 88,7% de la population cible, ont été interrogées lors de l'enquête téléphonique réalisée entre le 23 et le 30 avril 2020 (figure 7). Ces 1568 personnes représentent la population d'étude.

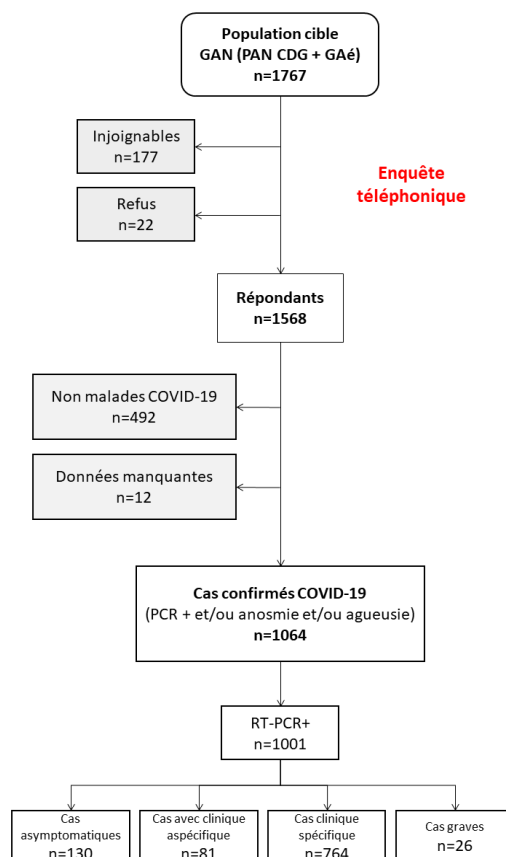


Figure 7 : Diagramme de flux – population cible de l'enquête N= 1767.

Les 199 non répondants à l'enquête téléphonique étaient significativement plus jeunes (âge moyen 27,8 vs 31,0 ans $p < 0,001$) que les répondants. La proportion de PCR négative était plus élevée chez les non répondants ($p < 0,001$) (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison entre répondants et non répondants selon l'âge, le sexe et le résultat PCR

Caractéristiques	Non répondants		Répondants		p
	n	%	n	%	
Sexe					0,49
Féminin	29	14,7	199	12,7	
Masculin	168	85,3	1369	87,3	
Age moyen	27,8		31,0		<0,001
Résultat PCR					<0,001
PCR négative	108	56,2	546	35,3	
PCR positive	84	43,8	1001	64,7	

b. Analyse descriptive de la population d'étude (n=1568)

i - Données sociodémographiques

Les données sociodémographiques de la population d'étude sont présentées dans le tableau 2. La majorité des personnes était des hommes (87,3% ; n=1369), soit un sexe ratio de 6,9. avec un âge médian de 29 ans (intervalle interquartile [IIQ] 25-75% : 24-36 ans ; extrêmes : 18-60 ans).

L'indice de masse corporelle (IMC), défini par le rapport entre le poids et la taille², médian était de 24,2 (IIQ 25-75% : 22,2-26,1 ; extrêmes : 16,4-35,3). Un peu plus d'un tiers des personnes interrogées était des fumeurs actifs (36,2% ; n=567).

Tableau 2 : Données sociodémographiques (N=1568)

Caractéristiques	n	%	IC 95%
Sexe			
Féminin	199	12,7	11,1-14,4
Masculin	1369	87,3	85,6-88,9
Classe d'âge			
18-25	500	31,9	29,6-34,3
26-35	644	41,1	38,6-43,6
36-45	296	18,9	17,0-20,9
46-60	127	8,1	6,8-9,6
Tabagisme actif	567	36,2	33,8-38,6
Total	1568	100,0	

ii - Observance des mesures barrières et distanciation sociale

Dans la population d'étude, 929 (59,9%) ont déclaré n'avoir jamais ou parfois participé aux rassemblement ou à l'appel du matin. Une majorité des personnes a déclaré s'être lavé les mains ou avoir utilisé de la solution hydro-alcoolique souvent ou tous les jours (77,8%) (tableau 3).

Plus de la moitié des répondants a déclaré n'avoir jamais ou peu respecté les mesures de distanciation sociale (52,9%).

A partir du moment où ils ont été distribués, les masques ont été portés tous les jours sur le lieu de travail par 82% des personnes. Un peu plus de la moitié de personnes interrogées déclarait porter régulièrement le masque au poste d'équipage (54,9%). Cette proportion était très faible concernant le port de masque la nuit (2,1%).

Le carré était fréquenté souvent ou tous les jours par 45,9% des répondants. Les salles de sport, salle de distraction et coopératives étaient peu fréquentées ; les marins ne les fréquentaient jamais ou rarement respectivement dans 82,9%, 75,5% et 85,2% des cas. La plage arrière (zone fumeur) n'était jamais ou rarement fréquentée dans 57,5% des cas.

Tableau 3 : Réponses aux scores d'application des mesures barrières et de distanciation sociale (N=1568)

Scores	Population d'étude	
	n	%
Participation aux rassemblements		
Jamais/parfois	929	59,9
Souvent	201	13,0
Toujours ou tous les jours	421	27,1
Hygiène		
Jamais/parfois	44	2,8
Souvent	301	19,4
Toujours ou tous les jours	1206	77,8
Distanciation sociale		
Jamais/parfois	821	52,9
Souvent	428	27,6
Toujours ou tous les jours	302	19,5
Port du masque au poste de travail		
Jamais/parfois	116	7,6
Souvent	158	10,4
Toujours ou tous les jours	1245	82,0
Port du masque au poste d'équipage		
Jamais/parfois	686	45,2
Souvent	238	15,7
Toujours ou tous les jours	595	39,2
Port du masque la nuit		
Jamais/parfois	1487	97,9
Souvent	4	0,3
Toujours ou tous les jours	28	1,8
Salle de sport		
Jamais/parfois	1290	82,9
Souvent	132	8,5
Toujours ou tous les jours	134	8,6
Carré		
Jamais/parfois	841	54,2
Souvent	349	22,5
Toujours ou tous les jours	363	23,4
Salle de distraction		
Jamais/parfois	1174	75,5
Souvent	243	15,6
Toujours ou tous les jours	138	8,9
Coopérative		
Jamais/parfois	1325	85,2
Souvent	210	13,5
Toujours ou tous les jours	21	1,3
Plage arrière		
Jamais/parfois	892	57,5
Souvent	164	10,6
Toujours ou tous les jours	494	31,9
Total	1568	100,0

iii - Variables d'exposition (escales, participation à un concert à bord)

Une majorité de la population d'étude est descendue du bord lors des escales à Chypre (94,6%) et à Brest (96,9%).

Près de la moitié des personnes (45,4%) a déclaré avoir rencontré de la famille ou des proches lors de l'escale à Brest. Un tiers des personnes (34,3%) a assisté au concert organisé à bord le 30/03/2020 (tableau 4).

Tableau 4 : Escales et participation au concert du 30/03/2020 (N=1568)

	Population d'étude	
	n	%
Escale Brest		
Non	49	3,1
Oui	1510	96,9
Visite famille/amis à Brest		
Non	846	54,6
Oui	702	45,4
Escale Chypre		
Non	84	5,4
Oui	1458	94,6
Concert		
Non	1020	65,7
Oui	532	34,3
Total¹	1568	100,0

c. Cas confirmés

i - Résultats des RT-PCR SARS-CoV-2

Une majorité (63,8% ; n=1001) des sujets d'étude avait une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 (tableau 5). La RT-PCR était négative pour 34,8% (n=546) et de résultat indéterminé pour 1,4% (n=21).

Tableau 5 : Résultats des RT-PCR SARS-CoV-2 dans la population d'étude (N=1568)

Résultats des PCR	n	%
PCR positive	1001	63,8
PCR négative	546	34,8
PCR indéterminée	21	1,4

ii - Description des différents tableaux cliniques des cas avec RT-PCR positive

Quatre profils de patients avec PCR positives ont été identifiées (tableau 6) :

- Les asymptomatiques (13,0% ; n=130). Il s'agit des patients avec une PCR positive et n'ayant présenté aucun symptôme.
- Les symptomatiques ayant des symptômes aspécifiques (8,1% ; n=81). Il s'agit des patients ayant présenté un ou plusieurs signes cliniques habituellement non décrits dans le COVID-19 (ni fièvre, ni toux, ni anosmie, ni agueusie), et pouvant ainsi poser un problème diagnostique au corps médical.
- Les symptomatiques ayant des symptômes spécifiques (76,3% ; n=764). Il s'agit des patients ayant présenté un ou plusieurs signes cliniques habituellement décrits dans le COVID-19, mais n'appartenant ni à la définition de « symptomatique aspécifique » ni à celle de « cas grave ».
- Les cas graves (2,6% ; n=26), qui ont nécessité un recours à l'oxygène.

Les caractéristiques sociodémographiques entre les différents profils de patients sont différents pour l'âge, l'IMC, et le tabagisme. L'âge et l'IMC augmentaient avec la sévérité du tableau clinique ; inversement pour le tabagisme.

Tableau 6 : Données sociodémographiques et symptômes présentés par catégories de personnes avec RT-PCR positive (n=1001)

PCR positive	Asymptomatique		Symptomatique aspécifique ¹		Symptomatique ²		Cas grave ³		P valeur
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexe									0,74
Féminin	12	9,2	11	13,6	95	12,4	3	11,5	
Masculin	118	90,8	70	86,4	669	87,6	23	88,5	
Classe d'âge									<0,001
18-25	51	39,2	30	37,0	231	30,3	2	7,7	
26-35	56	43,1	34	42,0	321	42,1	3	11,5	
36-45	20	15,4	13	16,0	139	18,2	10	38,5	
46-60	3	2,3	4	4,9	72	9,4	11	42,3	
Tabagisme actif									0,003
Non	78	60,0	51	63,0	523	68,5	24	96,0	
Oui	52	40,0	30	37,0	240	31,5	1	4,0	
IMC ≥ 25									0,02
Non	80	61,5	47	58,8	462	61,4	8	30,8	
Oui	50	38,5	33	41,2	290	38,6	18	69,2	
Symptômes									
Fièvre	-	-	-	-	425	55,6	24	92,3	
Toux	-	-	-	-	333	43,6	23	88,5	
Céphalées	-	-	45	55,6	497	65,1	20	76,9	
Asthénie	-	-	30	37,0	411	53,8	18	69,2	
Anosmie	-	-	-	-	539	70,5	11	42,3	
Agueusie	-	-	-	-	436	57,1	10	38,5	
Rhinite ⁴	-	-	31	38,3	340	44,5	8	30,8	
Myalgies	-	-	24	29,6	400	52,4	24	92,3	
Odynophagie	-	-	10	12,3	142	18,6	3	11,5	
Otalgie	-	-	0	-	34	4,5	1	3,8	
Malaise	-	-	0	-	28	3,7	3	11,5	
Dyspnée	-	-	6	7,4	247	32,3	19	73,1	
Douleur thoracique	-	-	8	9,9	111	14,5	12	46,2	
Diarrhée	-	-	8	9,9	128	16,8	14	53,8	
Vomissements	-	-	3	3,7	18	2,4	3	11,5	
Douleurs abdo	-	-	1	1,2	55	7,2	5	19,2	
Autre	-	-	4	4,9	54	7,1	3	11,5	
Total	130	100,0	81	100,0	764	100,0	26	100,0	

¹ cas ayant un ou plusieurs signes cliniques sauf fièvre, toux, anosmie et agueusie

² cas ayant des symptômes mais n'appartenant pas à la définition de « symptomatique aspécifique » et « cas grave »

³ cas ayant nécessité une assistance respiratoire

⁴ rhinorrhée, encombrement nasal

iii – Cas confirmés

Pour l'étude, ont été considérés comme cas confirmés de COVID-19 les personnes avec une RT-PCR SARS-CoV-2 positive et/ou une anosmie et/ou une agueusie.

Au total, 1064 personnes ont été classées en cas confirmés de COVID-19 et 492 en non malades (n=1556) ; 12 personnes n'ont pas pu être catégorisées en raison de données manquantes sur les symptômes ou sur les résultats de RT-PCR.

d. Analyse de l'incidence des cas confirmés selon le temps

Parmi les cas confirmés, 959 (90%) avaient une date de début des signes renseignée. La courbe épidémique est présentée en figure 8.

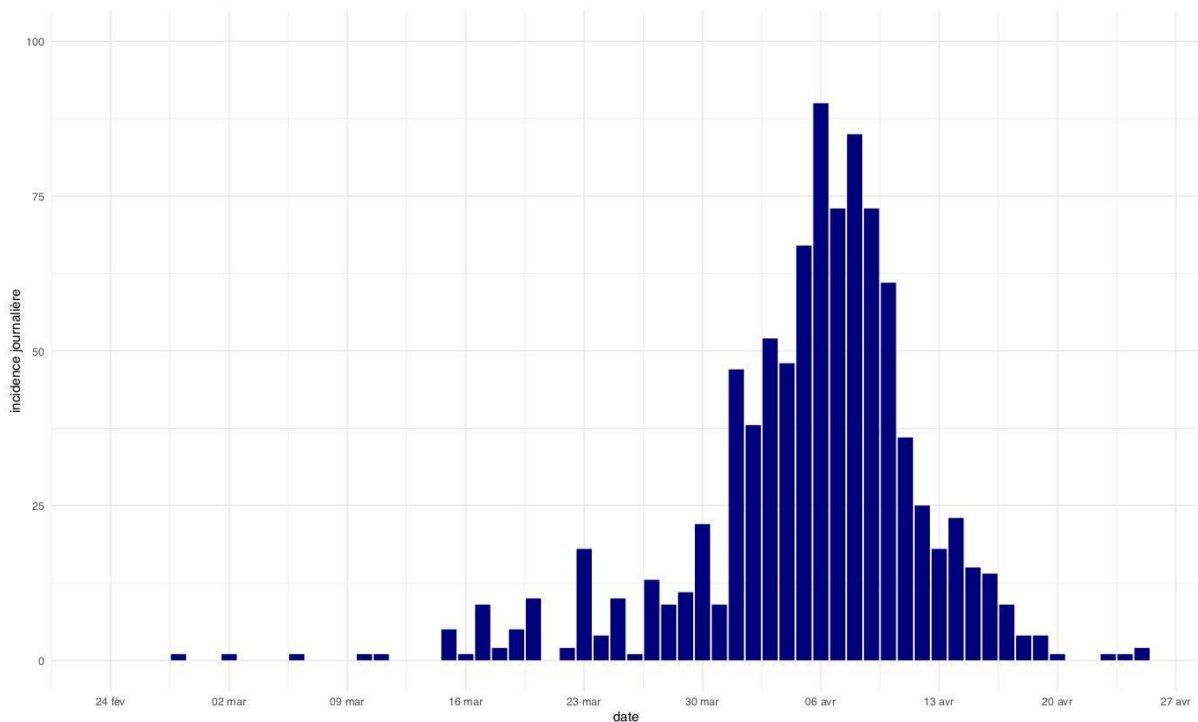


Figure 8 : Courbe épidémique des cas confirmés COVID-19, PA CDG, 2019 (n=959).

e. Caractéristiques sociodémographiques des cas confirmés

La majorité des cas confirmés était de sexe masculin (88,0% ; n=936) et la classe d'âge la plus représentée était celle des 26-35 ans (41,5% ; n=441) (tableau 7).

Tableau 7 : Données sociodémographiques dans la population d'étude selon le statut vis-à-vis de la maladie COVID-19 (n=1556¹)

Caractéristiques	Malades		Non malades		P valeur
	n	%	n	%	
Sexe					0,22
Féminin	128	12,0	71	14,4	
Masculin	936	88,0	421	85,6	
Classe d'âge					0,24
18-25	335	31,5	165	33,5	
26-35	441	41,5	197	40,0	
36-45	192	18,1	99	20,1	
46-60	95	8,9	31	6,3	
Tabagisme actif					<0,001
Non	721	67,9	271	55,1	
Oui	341	32,1	221	44,9	
IMC ≥ 25					0,20
Non	633	60,2	312	63,8	
Oui	418	39,8	177	36,2	
Groupe sanguin					0,56
A	355	41,4	152	39,0	
AB	38	4,4	13	3,3	
B	87	10,1	46	11,8	
O	378	44,1	179	45,9	
Total¹	1064	100,0	492	100,0	

¹ 12 données manquantes concernant les symptômes ou le résultat de la PCR ne permettant pas de catégoriser le cas en malade ou non malade

Un peu moins d'un tiers des malades était des fumeurs actifs (32,1% ; n=341). Quinze personnels soignants du bord ont été confirmés COVID-19 par RT-PCR.

Le sexe, l'âge, l'IMC et le groupe sanguin ne différaient pas entre les populations de malades et de non malades (tableau 7). La proportion de fumeurs était plus élevée dans le groupe des non-malades, et ce de manière significative (p<0,001).

f. Symptômes présentés par les cas confirmés COVID-19

Les principaux symptômes rapportés par les cas confirmés étaient : anosmie (57,4%), céphalées (56,7%), agueusie (46,4%), asthénie (46,3%), myalgies (45,2%) et fièvre (44,8%) (figure 9).

La durée médiane des symptômes chez les cas confirmés de COVID-19 était de 8 jours (IIQ 25-75% : 4-12 jours ; durée moyenne : 8,6 jours).

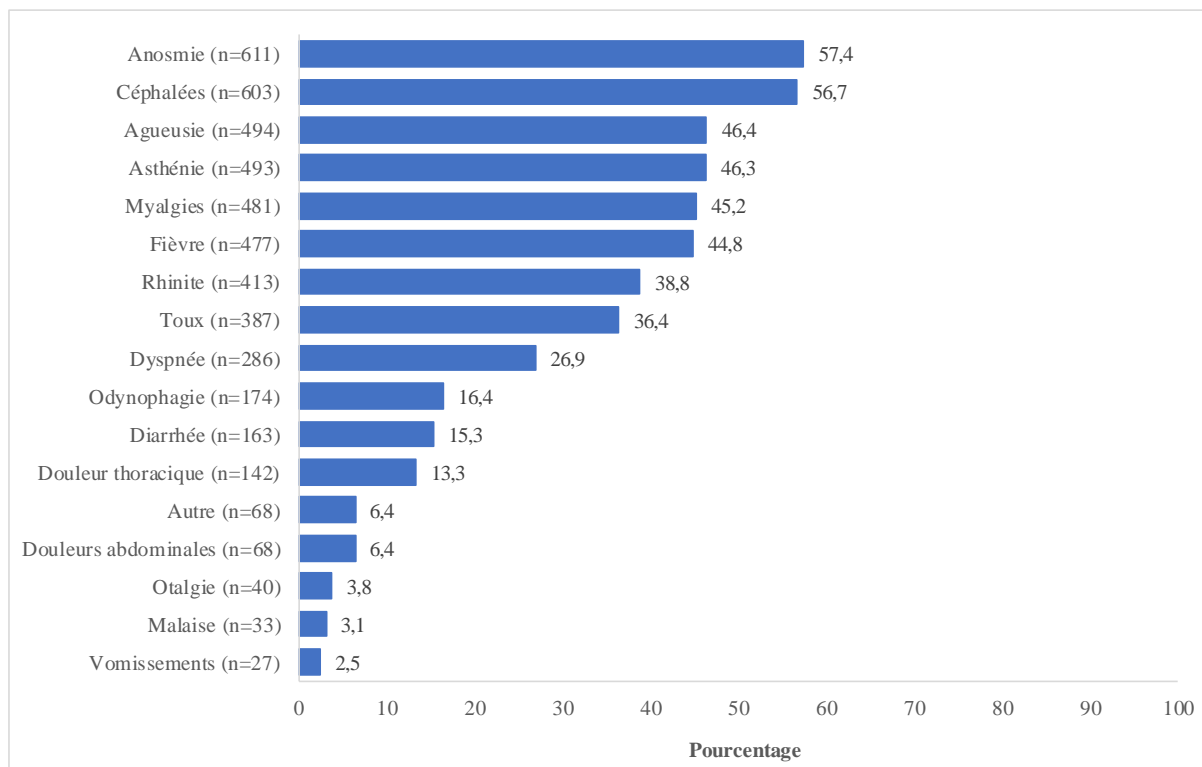


Figure 9 : Distribution des symptômes rapportés par les cas confirmés (n=1064).

g. Analyses uni et multivariées

En analyse univariée, le fait d'être fumeur était un facteur protecteur de la survenue de la maladie COVID-19 (OR=0,58 [0,47-0,72] ; p<0,001). En analyse multivariée, le fait d'être fumeur restait un facteur protecteur de la survenue de la maladie COVID-19 (OR=0,59 [0,47-0,73] ; p<0,001). Le sexe et l'âge n'étaient pas liés de manière significative au fait d'être malade COVID-19 (tableau 8).

Tableau 8 : Résultats des analyses univariée et multivariée

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P valeur	OR	IC 95%	P valeur
Sexe						
Féminin	réf	-	-	réf	-	-
Masculin	1,23	0,9-1,7	0,19	1,21	0,88-1,66	0,24
Classe d'âge						
18-25	réf	-	-	réf	-	-
26-35	1,10	0,86-1,42	0,45	1,09	0,85-1,40	0,51
36-45	0,96	0,70-1,30	0,77	0,90	0,66-1,22	0,49
46-60	1,51	0,97-2,36	0,07	1,30	0,83-2,05	0,25
Tabagisme actif						
Non	réf	-	-	réf	-	-
Oui	0,58	0,47-0,72	<0,001	0,59	0,47-0,73	<0,001
IMC ≥ 25						
Non	réf	-	-	-	-	-
Oui	1,16	0,93-1,45	0,18	-	-	-

h. Analyse de la participation au concert du 30 mars dans la propagation de l'épidémie

Une première analyse exploratoire utilisant un modèle logistique a été réalisée pour identifier l'effet de la participation au concert sur le fait d'être atteint de COVID-19. Les malades prévalents au jour du concert ont été supprimés de l'analyse. La variable dépendante était le fait de présenter un tableau COVID-19 entre 48 heures et 14 jours après la date du concert en ajustant sur l'âge et le tabagisme.

Le fait d'assister au concert était bien un facteur d'exposition de présenter un tableau COVID-19 dans les suites ($p < 0,05$). Cependant ces analyses ne prennent pas en compte l'amplification secondaire au sein de la cohorte et les résultats doivent donc être mesurés.

La figure 10 illustre la courbe épidémique des participants au concert. Certains cas étaient bien malades avant le concert et ont participé à cet événement. Ils ont donc pu jouer un rôle de contaminateur.

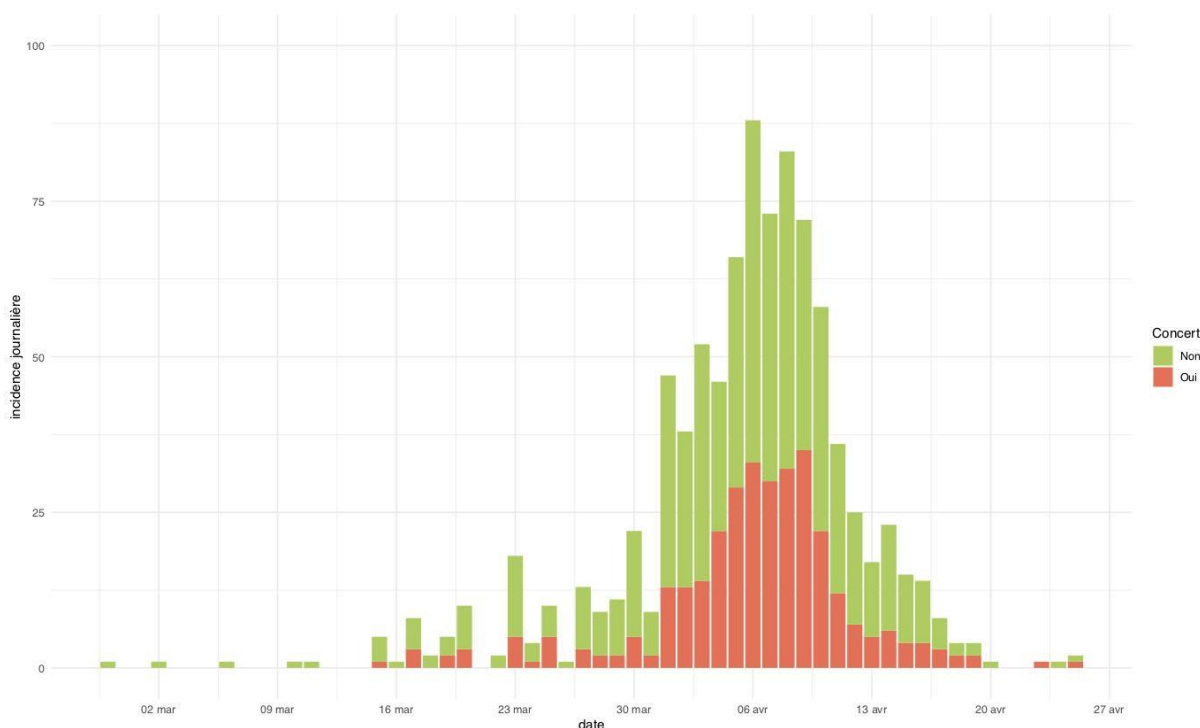


Figure 10 : Courbe épidémique selon la participation ou non au concert du 30 mars (n=959).

i. Analyse spécifique des cas graves

i - Caractéristiques sociodémographiques des cas graves

Au total 29 cas graves, définis comme ayant eu besoin d'un apport d'oxygène, ont été comptabilisés. Parmi eux, 26 avaient une PCR positive (tableau 1), deux avaient une RT-PCR négative et un résultat de RT-PCR n'était pas disponible au moment de l'investigation épidémiologique.

Les données socio-démographiques des cas graves de COVID-19 sont présentées dans le tableau 9. La majorité des cas confirmés était de sexe masculin (89,7% ; n=26) et la classe d'âge la plus représentée était celle des 46-60 ans (37,9% ; n=11). Deux cas étaient des fumeurs actifs (7,1%). Vingt cas graves avait un IMC supérieur ou égal à 25 (69%).

Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques des cas graves

Caractéristiques cas graves	n	%	IC 95%
Sexe			
Féminin	3	10,3	2,2-27,4
Masculin	26	89,7	72,6-97,8
Classe d'âge			
18-25	3	10,3	2,2-27,4
26-35	5	17,2	5,8-35,8
36-45	10	34,5	17,9-54,3
46-60	11	37,9	20,7-57,7
Tabagisme actif	2	7,1	0,9-23,5
IMC \geq 25	20	69,0	49,2-84,7
Total¹	29	100,0	

¹ 2 ont une PCR négative et 1 en attente

ii – Symptômes des cas graves

Les symptômes présentés par les cas graves sont présentés dans la figure 11 (29 cas graves dont 2 RT-PCR négatifs et un RT-PCR indéterminés). Les principaux symptômes rapportés étaient : myalgies (89,7%), fièvre (89,7%), toux (86,2%), céphalées (75,9%), dyspnée (72,4%) et asthénie (65,5%).

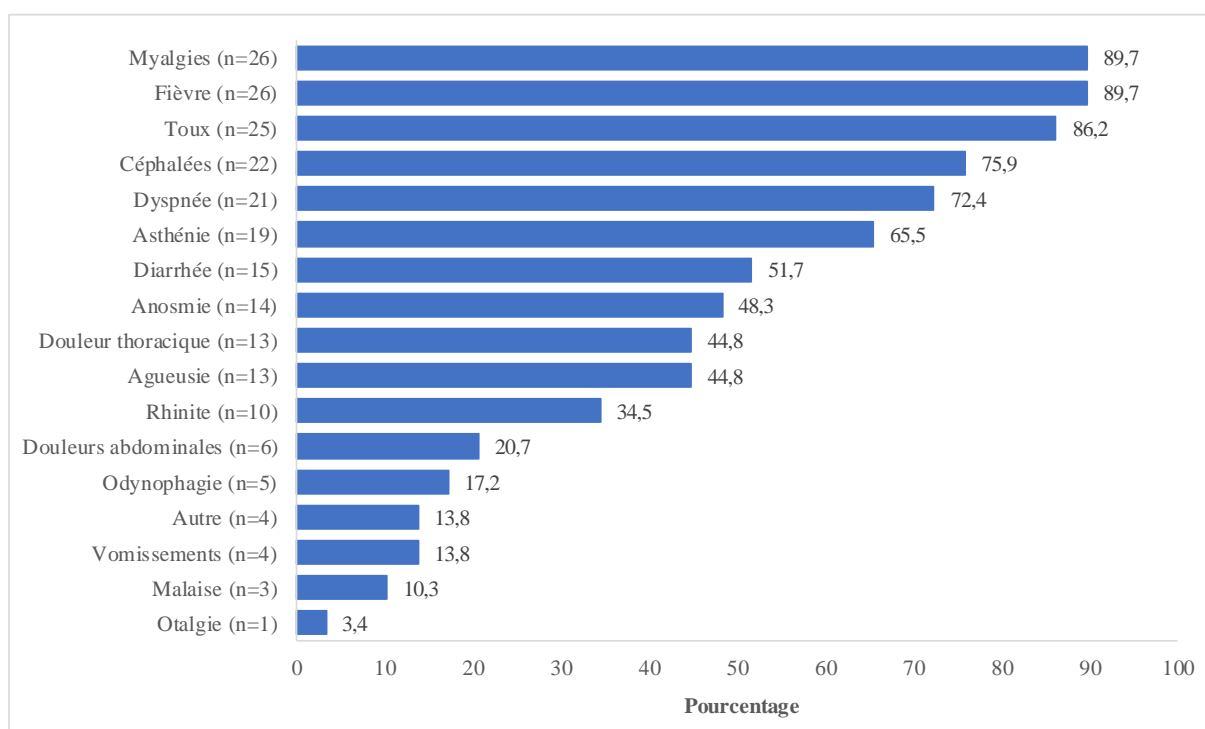


Figure 11 : Symptômes rapportés par les cas graves (n=29)

iii - Analyses uni et multivariées

En analyse univariée, l'âge était associé de manière significative au risque d'avoir une forme grave de COVID-19. La classe d'âge des 36-46 ans était 6 fois plus à risque de développer une forme grave (OR=6,08 [1,65-22,37] ; p=0,007) ; ce risque était encore majoré dans la classe d'âge des 46-60 ans (OR=14,49 [3,95-53,11] ; p<0,001).

Les personnes présentant un surpoids ou une obésité (IMC \geq 25) avaient 3,5 fois plus de risque d'avoir une forme grave de COVID-19 (OR=3,48 [1,57-7,73] ; p<0,001). Le fait de fumer était un facteur protecteur dans le développement de formes graves (OR=0,16 [0,04-0,67] ; p<0,001).

En analyse multivariée, le fait d'être fumeur restait un facteur protecteur de la survenue d'une forme grave de la maladie COVID-19 (OR=0,19 [0,04-0,83] ; p=0,03). De même, la classe d'âge la plus élevée (OR=8,50 [2,24-32,31] ; p=0,002) et le surpoids/obésité (OR=2,68 [1,17-6,12] ; p=0,02) étaient des facteurs de risque d'une forme grave (tableau 10).

Tableau 10 : Résultats de l'analyse univariée et multivariée des cas graves

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P valeur	OR	IC 95%	P valeur
Sexe						
Féminin	réf	-	-	-	-	-
Masculin	1,19	0,36-3,99	0,78	-	-	-
Classe d'âge						
18-25	réf	-	-	réf	-	-
26-35	1,27	0,30-5,35	0,75	1,06	0,25-4,51	0,94
36-45	6,08	1,65-22,37	0,007	4,51	1,20-16,89	0,03
46-60	14,49	3,95-53,11	<0,001	8,50	2,24-32,31	0,002
Tabagisme actif						
Non	réf	-	-	réf	-	-
Oui	0,16	0,04-0,67	0,01	0,19	0,04-0,83	0,03
IMC ≥ 25						
Non	réf	-	-	réf	-	-
Oui	3,48	1,57-7,73	0,002	2,68	1,17-6,12	0,02

3.3.2 Dynamique de l'épidémie

a. Détection du signal épidémiologique

Le signal épidémiologique d'une possible épidémie de COVID-19 à bord semble avoir été détecté tardivement. Cependant, le service médical du bord utilisait la seule définition de cas à sa disposition à cette date, à savoir, la définition de cas possible telle que définie par Santé publique France et mise en œuvre par le Service de santé des armées dans le cadre de la surveillance épidémiologique du COVID-19. Cette définition ajoute aux critères cliniques d'infection respiratoire aiguë (IRA) une fièvre et une notion d'exposition à une zone à risque ou un contact avec un cas confirmé. Ces notions d'exposition n'étant pas clairement établie ou nulle pour les personnels du bord, seule la clinique d'IRA avec fièvre servait de référence, avec devant tout doute un isolement du patient en hospitalisation. Au final, les premiers signaux sont survenus à partir du 05 avril devant l'augmentation de patients hospitalisés pour ces symptômes et de l'augmentation des consultations.

La figure 12 illustre cette distribution retardée des cas confirmés si l'on ne considère que la définition clinique de cas possible.

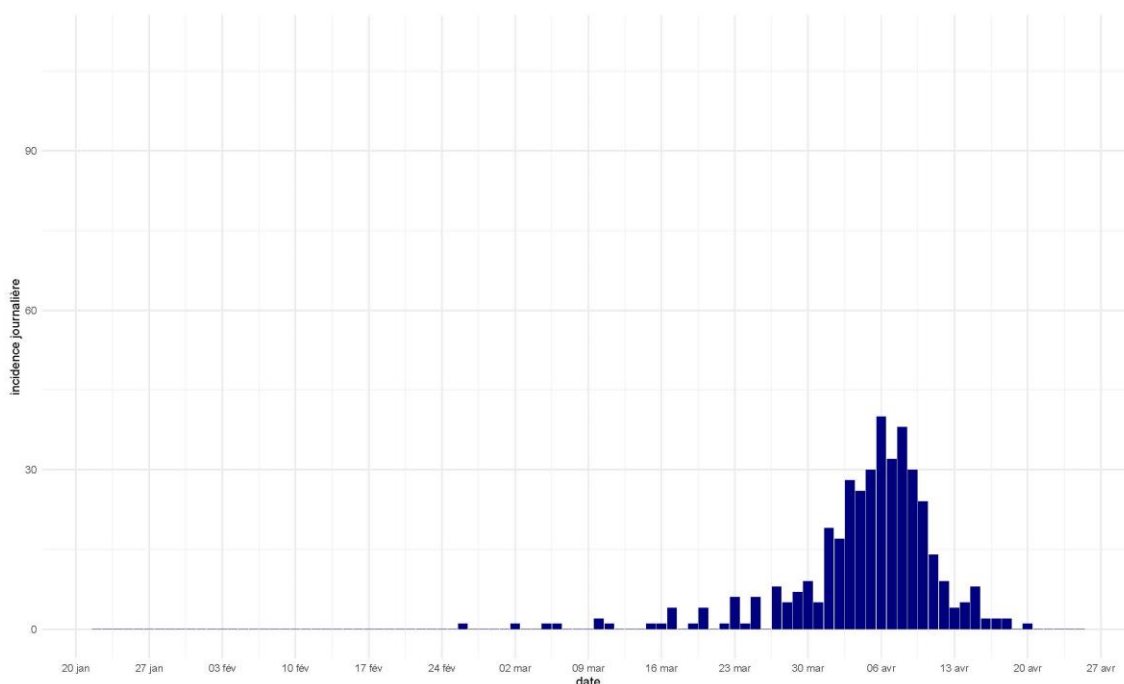


Figure 12 : Courbe épidémique selon la définition de cas possibles et une RT-PCR positive (n=291). A titre comparatif, nous avons représenté la distribution des cas avec RT-PCR positive et présentant au moins une anosmie et/ou une agueusie (figure 13). L'inclusion de ces critères dans la définition de cas

possible aurait sans permis de détecter le signal épidémiologique dès le 23 mars voir dès la fin de l'escale. Pour rappel, la diffusion de ces critères cliniques par la Direction générale de la santé ne s'est faite que le 22 mars 2020.

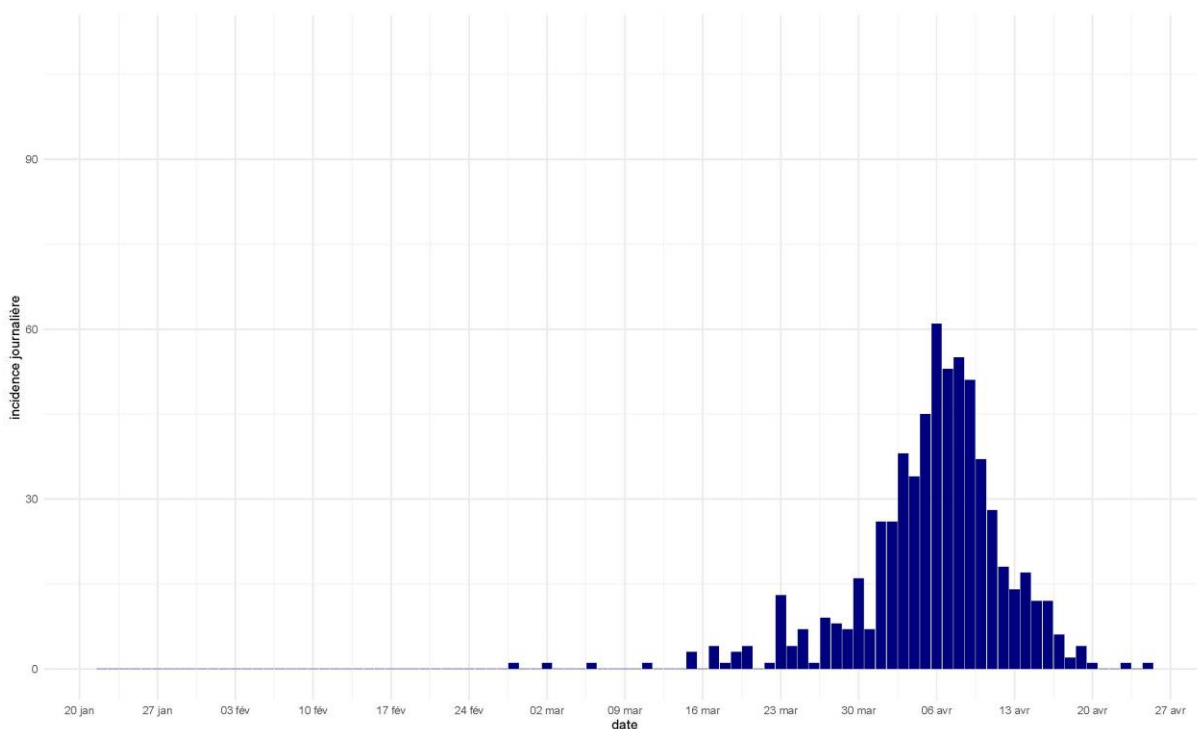


Figure 13 : Courbe épidémique des cas avec anosmie et/ou agueusie et RT-PCR positive (n=501).

Au final, la sensibilité de la définition clinique de cas possible était de 0,39 IC95% [0,35-0,43], sa spécificité de 0,77 IC95% [0,70-0,84].

La sensibilité de l'anosmie et/ou agueusie était de 0,67 IC95% [0,64-0,71] et sa spécificité de 0,8 IC95% [0,73-0,86].

b. Première chaîne de transmission

Malgré les interrogatoires répétés des premiers patients, il n'a pas été possible d'établir avec certitude la chaîne de transmission avant l'escale de Brest. Ces premiers cas dataient de presque deux mois au moment de l'interrogatoire.

c. Modélisation de la dynamique de l'épidémie

Les figures 14 et 15 présentent l'évolution de l'estimation du taux de reproduction instantané (R_t) en prenant une fenêtre temporelle de calcul égale à l'intervalle sériel publié par Bi et col. (6,36) (17). Une analyse de sensibilité a montré que cette courbe était peu influencée dans son amplitude et nullement au niveau temporel si on faisait varier cet intervalle sériel suivant les différentes valeurs qui ont été publiées pour l'épidémie COVID-19.

Nous avons testé deux hypothèses d'introduction du virus en début d'épidémie, une hypothèse de cas index unique en début de courbe (figure 14), et l'hypothèse précédente plus une introduction lors de l'escale de Brest (figure 15). Une introduction non massive en cours d'épidémie reste toutefois possible mais difficilement détectable. Dans ces deux figures les lignes pointillées verticales signalent l'existence de changements structurels de la courbe qui ont été détectées par l'analyse statistique.

Ces changements structurels, qui sont localisés à peu près aux mêmes dates sur les deux courbes correspondant aux deux hypothèses, montrent l'existence de 6 phases d'évolution du taux de reproduction instantané :

- une phase initiale de circulation faible du virus, avec quelques cas sporadiques. Les deux courbes sont en accord sur l'importance de cette circulation, avec un R_t oscillant entre 1,1 et 2,2 ;
- une phase temporaire d'accélération débutant avec l'escale de Brest (dates de début allant du 14 au 16 mars), associée à un R_t culminant à 5,6 pour l'hypothèse de cas index unique et à 3,9 avec l'hypothèse d'introduction de plusieurs cas lors de l'escale de Brest ;
- une phase de contrôle relatif de circulation du virus commençant entre le 21 et le 24 mars, permettant un maintien du R_t entre 1 et 2 ;
- une phase proprement épidémique commençant entre le 31 mars et le 1^{er} avril, avec un R_t qui plafonne à 2,9 pour les deux hypothèses ;
- une phase de décroissance de l'épidémie qui commence le 8 avril et qui croise le niveau de $R_t = 1$ le 13 avril ;
- une phase finale de restauration qui commence le 15 avril.

Compte tenu des points communs des courbes (présence d'un pic d'introduction au 14-15 mars sur les deux courbes) et du niveau du R_t de la seconde courbe (figure 15) plus homogène sur l'ensemble du tracé l'hypothèse la plus probable est celle d'une double introduction du virus.

La cinétique d'évolution du R_t est en faveur d'une introduction du virus dès la fin février avec une réintroduction lors de l'escale de Brest. L'analyse ne permet cependant pas de quantifier exactement le nombre de personnes contaminées lors de cette escale.

Nous notons toutefois le niveau raisonnable du R_t qui se maintient en-dessous de 3 en période d'épidémie maximale, alors que la promiscuité introduite par les conditions de vie à bord pouvait nous faire attendre une valeur beaucoup plus importante.

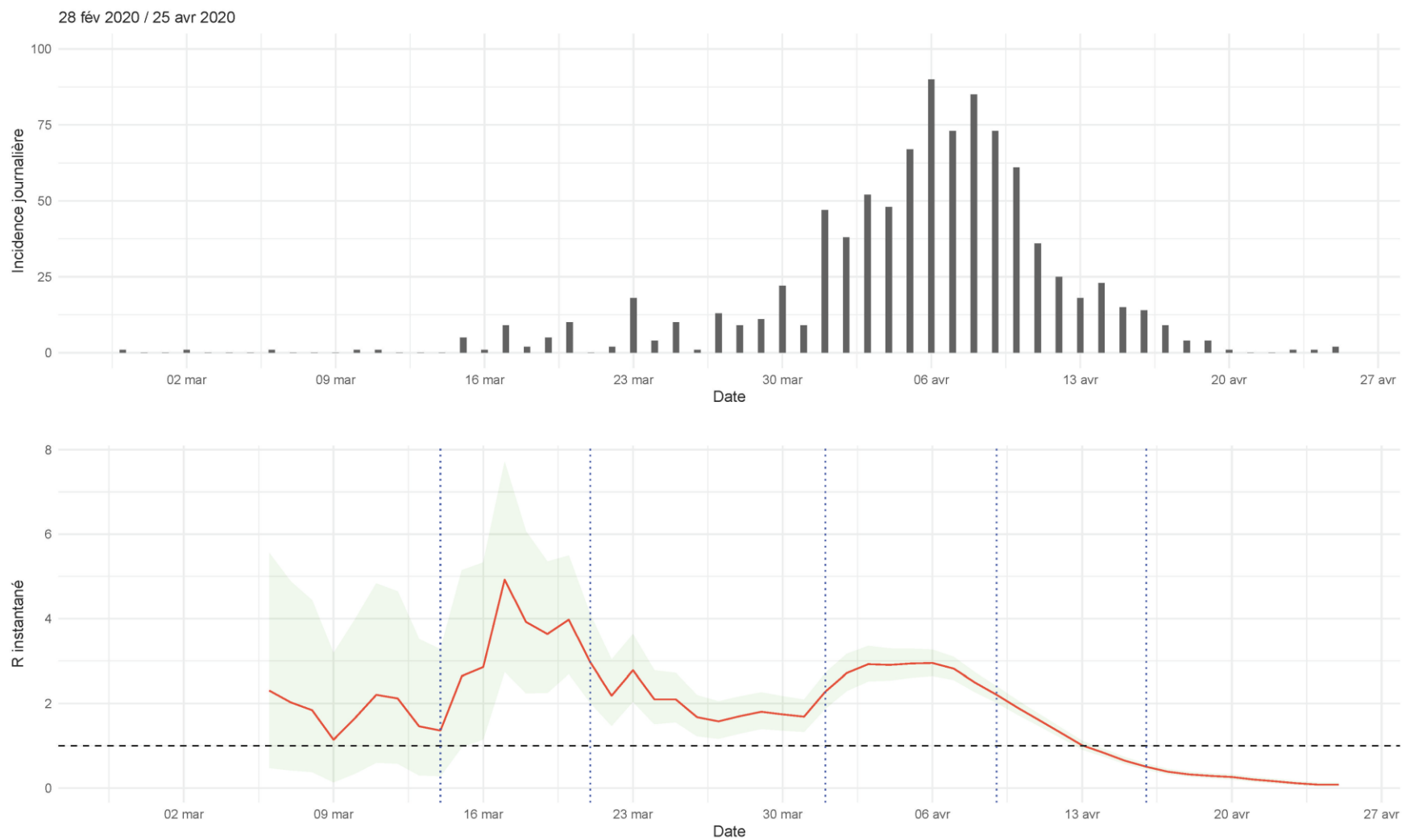


Figure 14 : Evolution du R instantané (courbe du bas) au cours de l'épidémie (courbe du haut) pour l'hypothèse d'introduction de cas avant l'escale de Brest uniquement. Les changements structurels de la courbe du R instantané sont signalés par les lignes verticales pointillées (14 mars, 21 mars, 1^{er} avril, 9 avril, 16 avril)

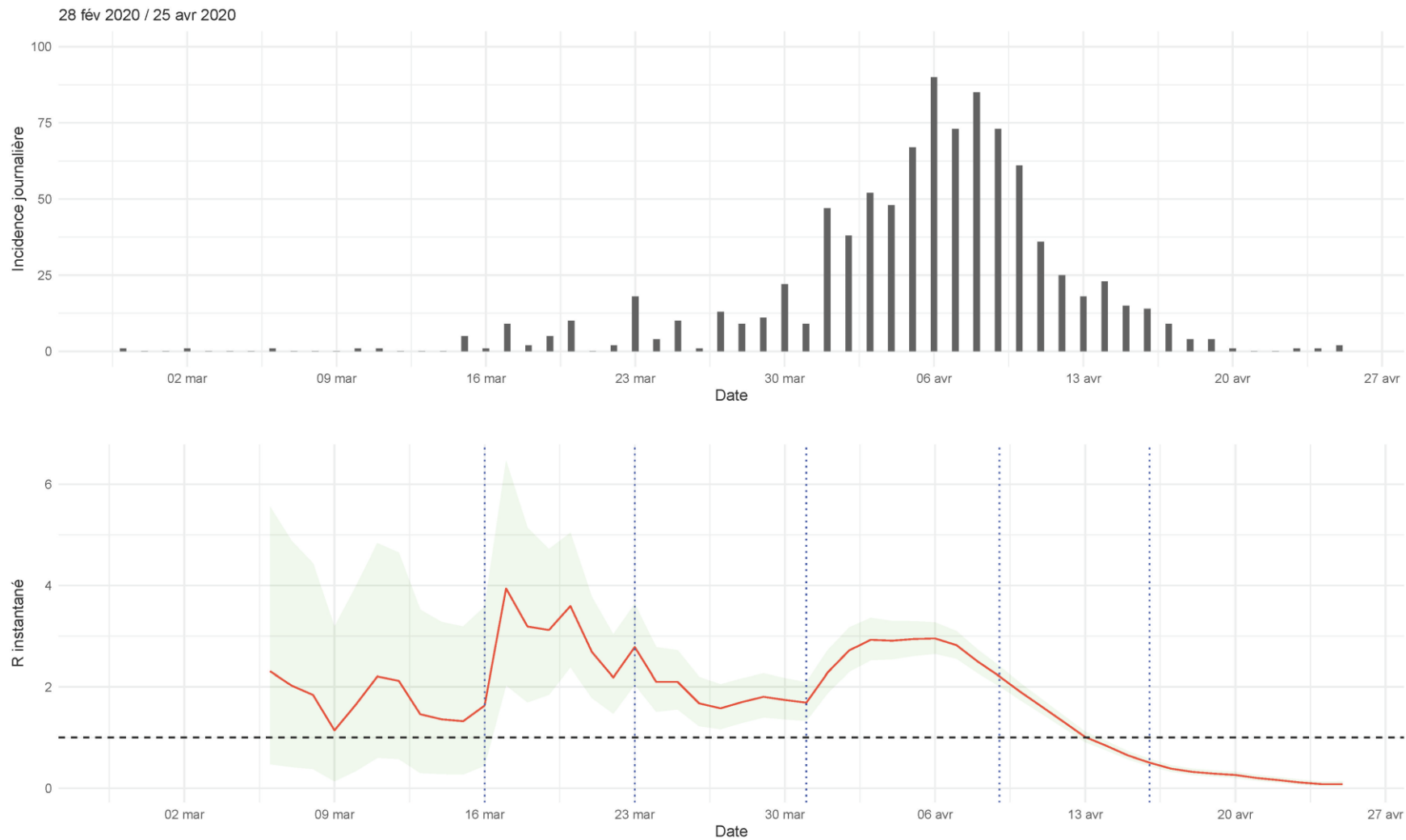


Figure 15 : Evolution du R instantané (courbe du bas) au cours de l'épidémie (courbe du haut) pour l'hypothèse d'introduction de cas avant l'escale de Brest et au cours de cette escale. Les changements structurels de la courbe du R instantané sont signalés par les lignes verticales pointillées (16 mars, 23 mars, 31 mars, 9 avril, 16 avril)

3.3.3 Enquête environnementale

Les prélèvements environnementaux ont identifié trois points principaux :

- l'absence d'ARN viral dans trois prélèvements d'air dans des pièces dans lesquelles des malades travaillaient ;
- l'absence d'ARN viral sur des surfaces identifiées comme devant être nettoyées (manette de jeu, consoles, accoudoirs etc.) ;
- la présence d'ARN viral sur un prélèvement dans les sanitaires, sur des pupitres et interrupteurs, sur des tables – sur des matières type métal, bois et plastiques.

Ces résultats permettent d'évoquer une contamination indirecte possible des personnels par l'environnement.

3.3.4 Génome viral

Quarante-trois souches virales sur 60 échantillons de malades COVID-19 ont pu être séquencées. L'analyse par regroupement hiérarchique a mis en évidence la présence de mutations spécifiques dans certains groupes de génomes viraux alors que quatre mutations ont été partagées dans l'ensemble des souches (figure 16). La diversité des signatures mutationnelles au sein de ces 43 échantillons indique la présence de plusieurs variants viraux. Ces différents variants peuvent résulter de plusieurs contaminations par des souches différentes et peuvent également résulter d'une évolution de la souche initiale ayant acquis des mutations successives. Parmi les regroupements, plusieurs associations de mutations qui sont présentes dans plusieurs génomes peuvent être identifiées.

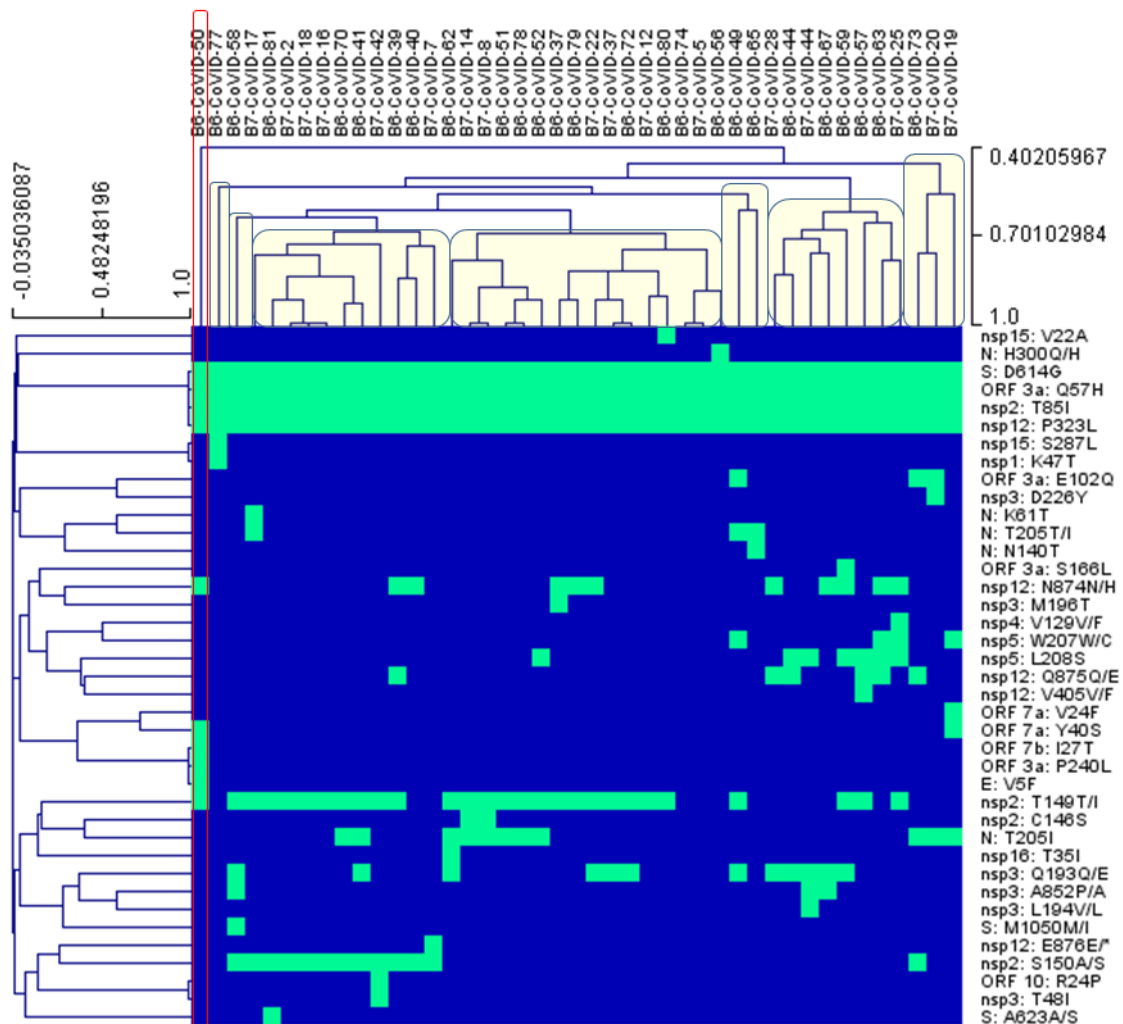


Figure 16 : Double clustering hiérarchique des événements mutationnels dans les 43 génomes de SARS-CoV-2 collectés à partir de 43 militaires infectées COVID-19. Les différentes mutations sont reportées en ordonnée et les différents échantillons sont reportés en abscisse.

La présence d'un panel de mutations spécifiques dans certains isolats est identifiée, notamment pour le variant B6-CoVID-50 qui se positionne en groupe extérieur par rapport à l'ensemble des autres souches.

Cette première analyse basée sur le regroupement des souches (selon leur profil mutationnel) indique que leur variabilité élevée exclut une introduction et une propagation d'une seule souche unique. Nous pouvons donc conclure de ces signatures mutationnelles que plusieurs événements avec introductions multiples et évolution des souches se sont produits.

Une analyse phylogénétique et temporelle a permis de positionner les 43 souches par rapport aux génomes disponibles mondialement (figure 17).

Plusieurs épisodes de contaminations sont observés. Un premier embranchement regroupe la majorité des cas, et se subdivise en deux sous-groupes liés potentiellement à deux épisodes d'introduction du virus. Au sein de ces sous-groupes, nous observons une évolution des souches et des accumulations successives de mutations. La souche B6-CoVID-50 est très différente des autres isolats et représente un cluster réduit à cette seule souche. Ce variant reste unique et la chaîne de transmission n'a pu être déterminée avec les échantillons analysés. Une reconstruction phylogénétique centrée sur les séquences des souches virales isolées en France a été réalisée afin de positionner les souches et de retracer leur évolution (figure 18).

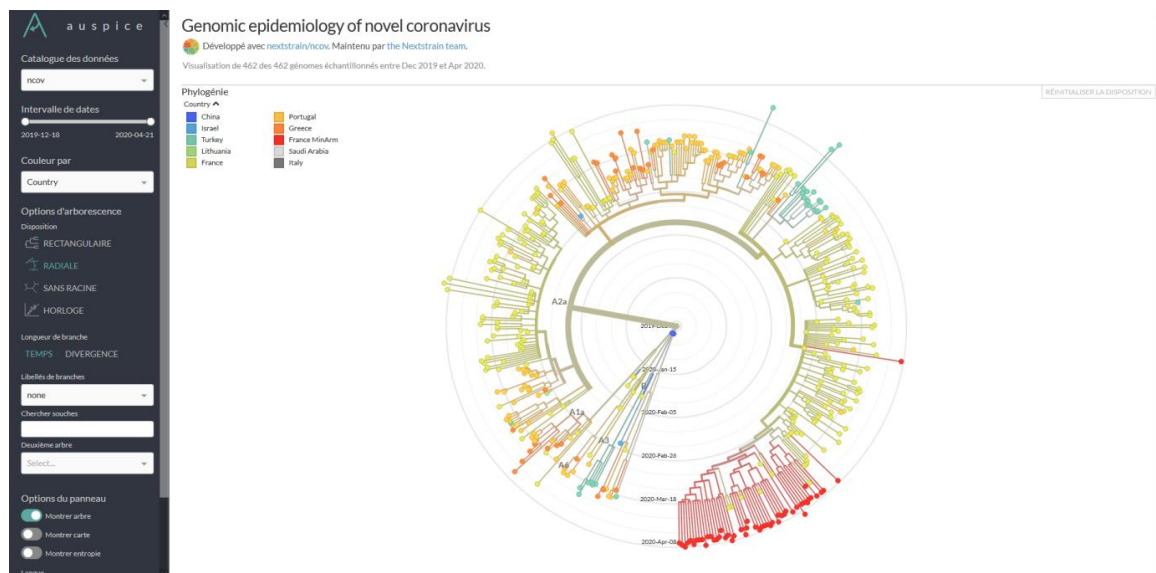


Figure 17 : Position des 43 souches (couleur rouge) par rapport aux génomes connus du SARS-CoV-2.

La comparaison des 43 génomes avec l'ensemble des données génomiques de coronavirus SARS CoV-2 de France, a permis de regrouper l'ensemble des souches dans un clade spécifique. On observe la présence de plusieurs génomes de souches françaises principalement issues des régions Bretagne (B), Hauts-de-France (HF) et Ile-de-France (IDF). La présence de plusieurs groupes a été identifiée, parmi lesquels les groupes 1 et 2 s'apparentent à des variants retrouvés dans la région HF et B et le groupe 3 disséminé qui s'apparente à des variants IDF, HF et B.

La souche B6-CoVID-50 est positionnée dans un groupe distinct, ce qui est en accord avec son profil mutationnel atypique observé dans l'analyse de clustering. Les 43 génomes ont été comparés à l'ensemble des souches mondiales Concernant la souche B6-CoVID-50, son positionnement par rapport aux souches mondiales confirme une origine différente par rapport à l'ensemble des autres 42 génomes analysés.

Ce résultat traduit un épisode additionnel d'introduction du virus. Il est à noter que ce regroupement pourrait éventuellement résulter d'une convergence évolutive entre souches (figure 19).

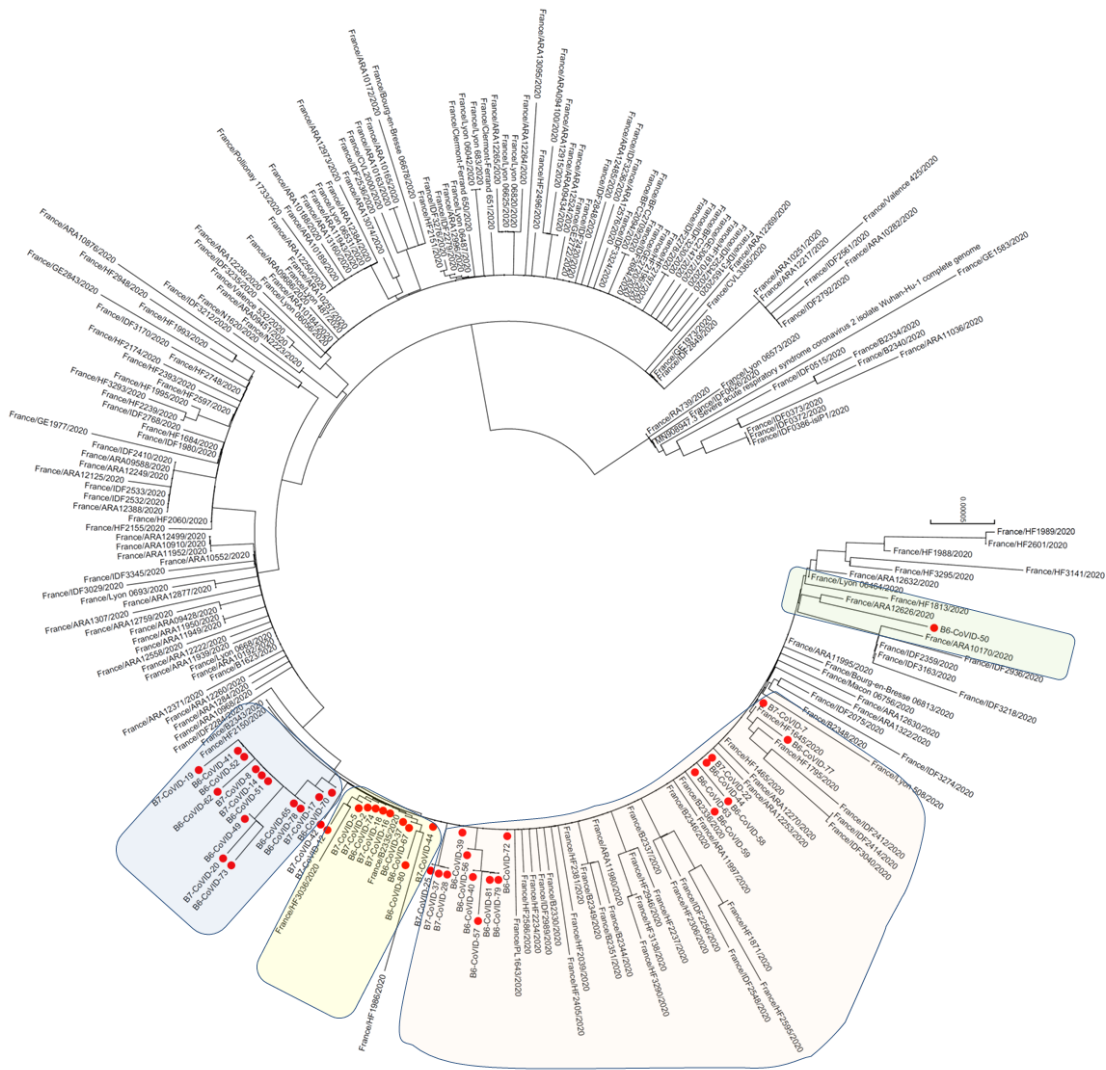


Figure 18 : Reconstruction phylogénétique des génomes de coronavirus en France. Les 43 génomes de coronavirus ainsi que l'ensemble des génomes disponibles en France ont été intégrés dans cette analyse. Cluster 1 (bleu), cluster 2 (jaune), cluster 3 (rose), cluster 4 (vert).

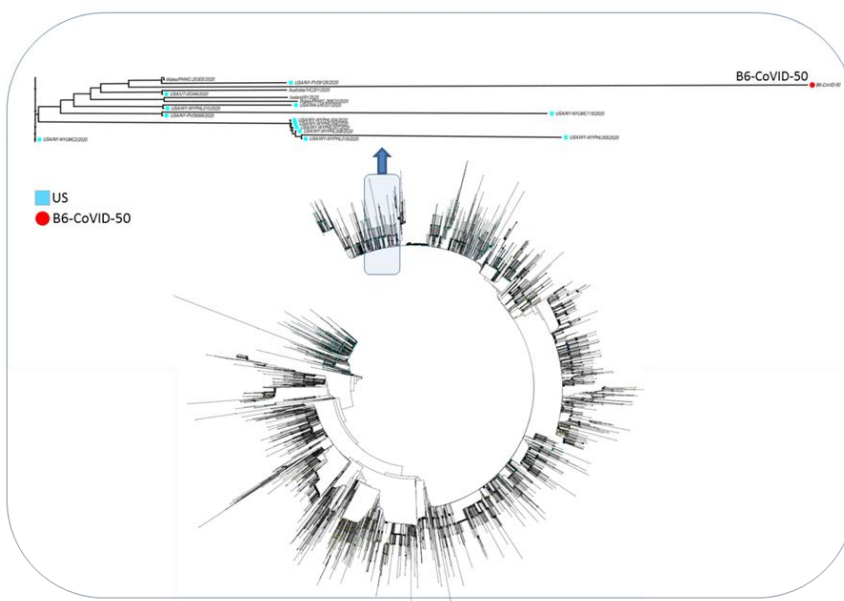


Figure 19 : Positionnement phylogénétique de la souche B6-CoVID-50 par rapport aux souches mondiales.

3.4 Investigation de l'épidémie à bord de la FDA Chevalier Paul

Sur un équipage de 216 personnels, 16 cas ont été confirmés COVID-19, soit un taux d'attaque de 7,4%.

Les premiers cas sont survenus dès le 16 mars. Les cas ont été étalés dans le temps jusqu'au 13 avril, avec un cluster de cinq cas entre le 5 et 9 avril 2020.

La FDA CHP est un bâtiment de conception plus moderne que le porte-avions, avec en particulier des couchages limités à quatre personnels. La promiscuité à bord est donc plus limitée et a permis un isolement rapide et adapté des malades. La précocité des mesures de prévention de la diffusion de l'épidémie et leur application plus simple que sur le PAN CDG ont très certainement contribué à un bon contrôle de l'épidémie.

Les expositions possibles au virus étaient l'escale à Portsmouth (avec déplacement de personnels à Londres) du 9 au 13 mars et l'escale à Brest du 14 au 16 mars. En particulier, les équipages de la FDA CHP et du PA CDG ont pris des bus communs à Brest. Au cours des entretiens, plusieurs marins du Chevalier Paul ont signalé la présence dans les bus de marins du PAN CDG présentant une toux. Une contamination croisée des équipages dans ces bus ne peut être exclue.

3.5 Investigation à bord du BCR Somme et de la FASM La Motte-Picquet

Deux marins en provenance du PA CDG et ayant séjourné à bord du BCR Somme du 4 au 6 avril 2020 ont été confirmés COVID-19 une fois débarqués à terre. Ces deux marins étaient en transit sur le bâtiment et ont eu au final assez peu de contact avec le reste de l'équipage. La recherche active d'autres cas à bord a permis d'identifier 5 marins présentant des signes d'IRA. En parallèle, 62 marins sur 168 ont été identifiés comme potentiellement exposés au virus. Ces 62 marins ont bénéficié d'un diagnostic par RT-PCR qui étaient négatives. Au final, l'investigation a permis de conclure à une absence de chaîne de transmission du SARS-CoV-2 à bord.

L'investigation à bord de la FASM La Motte-Picquet n'a pas retrouvé d'exposition possible au virus. La recherche active de cas a permis d'identifier deux marins présentant une toux isolée, sans confirmation d'un diagnostic biologique de COVID-19.

4 DISCUSSION

La discussion est ciblée sur l'épidémie principale de COVID-19 à bord du PAN CDG.

4.1 Hypothèses et arguments sur l'introduction du virus au sein du PAN CDG

L'investigation de l'épidémie a montré que les moments possibles d'une introduction du virus à bord étaient multiples et répétés dans le temps, depuis l'escale à Chypre. Un porte-avions, si on le considère comme un aéroport accueillant des passagers en provenance de multiples destinations, est par définition une porte d'entrée possible de sujets contagieux.

La courbe épidémique identifie la survenue de premiers cas avant l'escale de Brest. Ces premiers cas ont été confirmés à posteriori, entre autres, sur la base de symptômes maintenant reconnus comme plus spécifiques en contexte d'épidémie de COVID-19 : l'anosmie et l'agueusie. L'origine de leur contamination n'a pu être suffisamment étayée pour être conclusive.

La cinétique d'évolution du R_t est en faveur d'une introduction du virus dès la fin février, avec une réintroduction lors de l'escale de Brest. L'analyse structurelle de la courbe du R instantané confirme l'existence de points de changement de régime correspondant aux événements marquants : lors de l'escale de Brest avec une introduction de plusieurs cas index, et lors de la levée des mesures de distanciation et du concert du 30 mars. L'analyse ne permet cependant pas de quantifier exactement le nombre de personnes contaminées lors de cette escale.

L'analyse spatiale montre aussi l'existence probable d'une chaîne de transmission avant l'escale de Brest. L'apparition de multiples foyers de cas au cours de cette escale est aussi en faveur d'une introduction multiple de cas à bord du PAN. Cette analyse confirme également l'importance des lieux de couchage dans la diffusion du virus.

Enfin, il ressort des analyses phylogénétiques que plusieurs clusters de contamination et plusieurs variants ont été observés. Les variants positionnés dans différents groupes ont été apparentés à des souches précédemment isolées dans les régions Bretagne, Ile de France, et Haut de France. Ces résultats sont donc compatibles avec une introduction du virus par plusieurs marins infectés et contagieux. Un variant unique a également été observé et présente des mutations différentes des autres isolats. Son origine reste incertaine. L'ensemble de ces résultats sur cet échantillonnage de 43 militaires indique à nouveau que l'origine de la contamination est multiple et non associée à un seul événement avec diffusion d'une souche unique. Des analyses complémentaires réalisées sur les autres échantillons prélevés à l'arrivée du bâtiment et conservés pourraient affiner cette description (origine probable) et identifier de nouveaux variants non retrouvés dans cet échantillon de 43 militaires.

4.2 Absence de détection du signal épidémiologique

Notre connaissance du SARS-CoV-2 en France date d'à peine 90 jours. L'infection par ce virus émergent entraîne une symptomatologie souvent trompeuse et dont nous découvrons encore l'étendue : atteintes ORL, pulmonaire, cardiaque, neurologique, cutanée, rénale, hépatique... Les premières définitions de cas ont été construites à partir des symptômes présentés dans la littérature scientifique. Des symptômes comme l'anosmie et l'agueusie, plus spécifiques, n'ont été portés à la connaissance des cliniciens français que le 22 mars 2020 et leurs valeurs prédictives mesurées et publiées encore plus récemment (9). La définition de cas possible utilisée en France et par le service médical du bord était attendue sensible : des signes cliniques d'IRA non limitatifs et de la fièvre sans seuil de température. Elle avait pour limite la notion d'exposition à un cas confirmé ou probable, ou l'exposition à une zone à risque. Lors de l'escale à Brest, cette exposition a été systématiquement recherchée par un questionnaire rempli par chaque personnel du bord et analysée par le personnel soignant (1800 questionnaires !). Nous avons montré la très faible sensibilité au final de cette définition (0,39) pour une population de travailleurs sains et jeunes, dont les formes cliniques sont attendues moins sévères, ce qui a été le cas chez la majorité de ces marins. Dans une logique de déconfinement et de reprise du travail, une révision de ces définitions pourrait être utilement envisagée.

4.3 Diffusion du virus à bord

Les introductions multiples du virus, confirmées par la génomique, suffisent théoriquement à expliquer l'ampleur de l'épidémie à bord. Cependant plusieurs facteurs identifiés ont pu l'aggraver et ont été évalués.

La promiscuité à bord du PAN est une réalité, les lieux de couchages collectifs accueillent de 10 à 20 personnes, avec un maximum à 40 personnes. La maîtrise d'une maladie contagieuse à bord est donc un défi. L'isolement dans les premiers temps de l'épidémie dans des tranches dédiées du bâtiment a été rapidement confronté aux capacités d'accueil limitées, en sus de la complexité de déplacer des personnels de leur lieu de couchage initial. En comparaison, il semble que la configuration plus adaptée de la FDA CHP a permis de limiter l'impact de l'épidémie à bord. Nous notons toutefois le niveau raisonnable du R_t qui se maintient en-dessous de 3 en période d'épidémie maximale, alors que la promiscuité introduite par les conditions de vie à bord pouvait nous faire attendre une valeur beaucoup plus importante

Les flux de personnels, illustrés par le diagramme de membrure, montrent bien comment un malade contagieux peut propager un agent pathogène à bord. Ces flux observés dans un milieu confiné sont un frein évident à l'application stricte des mesures barrières. Dans le cas du COVID-19, la transmission du virus pouvait se faire soit par génération d'aérosols infectieux, lors de toux ou d'éternuement, soit en contaminant un environnement touché ou manipulé sur les zones de travail, comme l'a démontré l'enquête environnementale. Il semble par contre que, pour les objets et surfaces clairement identifiés comme à risque, la stratégie de nettoyage/décontamination pendant l'épidémie a été efficace, avec pour preuve les prélèvements environnementaux ciblés retrouvés négatifs. La décontamination ciblée des surfaces les plus à risque d'être manipulées à bord d'un bâtiment est sans doute une stratégie à retenir.

Le 30 mars 2020, en l'absence de cas de COVID-19 à bord, les mesures de distanciation ont été assouplies. La transmission du virus s'est donc accélérée alors qu'elle semblait être maintenue avant. Le concert du 30 mars, a pu être un moment clef dans cette bascule. Les rassemblements de type concert sont typiquement décrits dans la littérature comme des événements « super » disséminateurs. La participation de cas confirmés à ce concert a été identifiée. Démontrer clairement le rôle du concert nécessitera des analyses statistiques plus poussées, non réalisables dans le temps d'investigation imparti.

L'épidémie a rapidement décliné dès l'utilisation de masques anti-projections (masques chirurgicaux) le 8 avril 2020. Il est difficile de faire la part entre une efficacité de la généralisation du port du masque et la proportion élevée de sujets infectés qui, de facto, entraîne la fin d'une épidémie.

4.4 Les formes cliniques

Au final, et après interrogatoire des patients, la proportion des asymptomatiques était de 13%. La contagiosité de ces sujets asymptomatiques reste à définir. Les symptomatiques ayant des symptômes plus spécifiques comme la fièvre, la toux, l'anosmie et l'agueusie représentaient la majorité des cas (76%). Nous avons retrouvé 8% de patients COVID-19 avec des symptômes non spécifiques. Ce type de patient peut poser de réels problèmes de diagnostic clinique. Seule une stratégie de levée de doute avec RT-PCR systématique sur écouvillon nasopharyngé permettra de contrôler la propagation du virus par ce type de malade.

Les facteurs de gravité retrouvés sont ceux classiquement décrits dans la littérature pour ce type de population : l'âge et le surpoids. Le tabac, évalué initialement pour identifier un lieu à risque, lieu unique sur le PAN, s'est révélé protecteur contre l'infection et contre les formes graves. Ce facteur protecteur devra être validé par des études spécifiques.

Remerciements

Le CESPAs remercie l'ensemble des personnels des armées, directions et services et des bénévoles qui ont participé à cette investigation épidémiologique. Ces remerciements s'adressent aussi à tous les marins qui ont accepté de participer à ce travail.

5 REFERENCES

1. Decaro N, Mari V, Elia G, Addie DD, Camero M, Lucente MS et al. Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2010, 16, 41–47.
2. Pneumonia of unknown cause – China. Disponible sur : <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 ;579: 270-273.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020, 395, 514–523.
5. 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. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 970–971.
6. WHO. Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). Disponible sur : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
7. WHO. WHO Director-General’s Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-themedia-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
8. Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 7 mars 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/235538/2526975>.
9. Fontanet A, Tondeur L, Madec L, Grant R, Besombes C, Jolly N et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20071134>.
10. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):10.3201/eid2607.200282.
11. Fraser C. Estimating Individual and Household Reproduction Numbers in an Emerging Epidemic. *PLoS ONE.*2007 ;2(8): e758.
12. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1505-1512.
13. Bai J, Perron P. Estimating and Testing Linear Models With Multiple Structural Changes, *Econometrica.* 1998;66: 47-78.
14. Benjamin F, Diana R, Emma B, Lesley S, Michael Q et al. COVID-19 ARTIC v3 Illumina library construction and sequencing protocol V.1. [dx.doi.org/10.17504/protocols.io.beuzjex6](https://doi.org/10.17504/protocols.io.beuzjex6).
15. Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 10 mars 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/236267/2530148>
16. Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 15 mars 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/237536/2535424>.
17. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhanq 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. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30287-5.

6 Dictionnaire des acronymes

ADS : armées, directions et services
Aé : aéronaval
AM : antenne médicale
BCR : bâtiment de commandement et de ravitaillement
BMPM : bataillon des marins pompiers de Marseille
CESPA : centre d'épidémiologie et de santé publique des armées
CMA : centre médical des armées
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
COVID : coronavirus virus disease
DDS : date de début des symptômes
EMSLB : écoles militaires de santé de Lyon-Bron
EPI : équipements de protection individuelle
FAA : frégate anti aérienne
FASM LMP : frégate anti sous-marine La Motte Picquet
FDA CHP : frégate de défense aérienne Chevalier Paul
GAé : groupe aéronaval embarqué
GAN : groupe aéronaval
HIA : hôpital d'instruction des armées
IIQ : intervalle interquartile
IN : personnel embarquant au sein du GAN
IMC : indice de masse corporel
IRA : infection respiratoire aigue
IRBA : institut de recherche biomédicale des armées
J : jour
LAM : laboratoire d'analyse
MINARM : ministère des armées
OMS : organisation mondiale de la santé
ORL : oto rhino laryngologie
OSEA : outil de la surveillance épidémiologique dans les armées
OTAN : organisation du traité de l'Atlantique Nord
OUT : personnel débarquant du GAN
PAN CDG : porte-avions nucléaire Charles de Gaulle
PC MEC : poste de contrôle et de conduite des réacteurs nucléaires
PEH : pont d'envol hangar
R0 : taux de reproduction
Ri : taux de reproduction instantanée
Rt : taux de reproduction à l'instant t
RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction
SARS : severe acute respiratory syndrom
SNA : sous-marin nucléaire d'attaque
SSA : service de santé des armées
TA : taux d'attaque
UMC : unité modulaire de conditionnement
UC : unité de conditionnement d'air
USA : *United States of America*
VPP : valeur prédictive positive