

Billet du mois

Tout est prêt pour un déconfinement le 11 mai. Il ne reste plus qu'à fixer la date.

"On ne peut prédire les choses qu'une fois qu'elles se sont produites"

~ Une des lois de Murphy.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Propagée de façon "virale" sur des "réseaux pas très sociaux mais très en colère", la phrase ironique servant de titre à ce billet traduit une notion simple : **l'incertitude**. Et pour cause, les événements relatifs à la pandémie de COVID-19 en cours se sont précipités à une vitesse inédite. Qui aurait pu prédire, voire même ne serait-ce que prévoir, en fin d'année dernière ce qui s'est passé dans les quelques mois suivants ? Qui peut prédire ce qui va se passer dans les mois à venir ? Qui peut prédire les conséquences de cette pandémie ? Voire même, qui peut prédire les conséquences d'une nouvelle découverte concernant le virus SARS-CoV-2 et la maladie dont il est responsable, tant les hypothèses générées par les premières découvertes sont rapidement bousculées par les nouvelles ?

Autant dire que, tant à l'échelle publique qu'individuelle, toutes les décisions prises et les arbitrages relatifs à l'épidémie de COVID-19 l'ont été dans un climat d'incertitude majeure. Tous les choix et toutes les décisions reposent sur une part d'arbitraire, d'émotions et de biais cognitifs, même s'ils s'appuient sur des projections et modèles dont l'objectif n'est que de réduire la part d'incertitude. Et l'histoire récente a encore rappelé que si les modèles sont utiles, ils sont aussi faillibles. On a ainsi appris à chaque étape ce que pourrait éventuellement être l'étape suivante et ce qu'aurait peut-être pu ou dû être la précédente, mais toujours à la lumière de nouvelles données. Ici, il ne convient pas de jeter la pierre sur les modèles et projections, et de les condamner pour s'en remettre à un potentiel bon sens commun encore plus aléatoire, mais de rappeler que ces modèles et projections n'ont pas vocation à dire ce que sera l'avenir. Ils ne prédisent pas, leurs concepteurs essaient juste d'évaluer ce que pourrait être cet avenir afin de réduire la part d'incertitude et, à ce titre, de fournir une prévision et non une prédiction. Ils ne sont qu'un des éléments de la décision.

En début d'année 2020, les premières projections épidémiologiques en matière de risque de décès et d'hospitalisations en réanimation ont créé une sidération qui a majoritairement fait accepter le confinement de presque toute la population dans de nombreux pays. La **figure 1** reprend une des premières projections relatives à l'épidémie, fournie par une école d'épidémiologistes de Londres. Après l'exemple provenant de la Chine où un confinement drastique de toute une ville a été corrélé à une diminution rapide de l'épidémie, cette projection a influencé nombre de décisions en matière de santé publique dès les semaines suivantes. Dans ce modèle, outre la hauteur du pic initial correspondant au nombre de personnes pour 100 000 habitants susceptibles d'être hospitalisées en unité de réanimation si aucune mesure préventive n'est prise (**figuré en bleu foncé**), ce qui pouvait alerter, c'est la différence (très apparente dans le graphique) entre la demande (**ligne bleu foncé**) et l'offre de lits de réanimation

Billet du mois

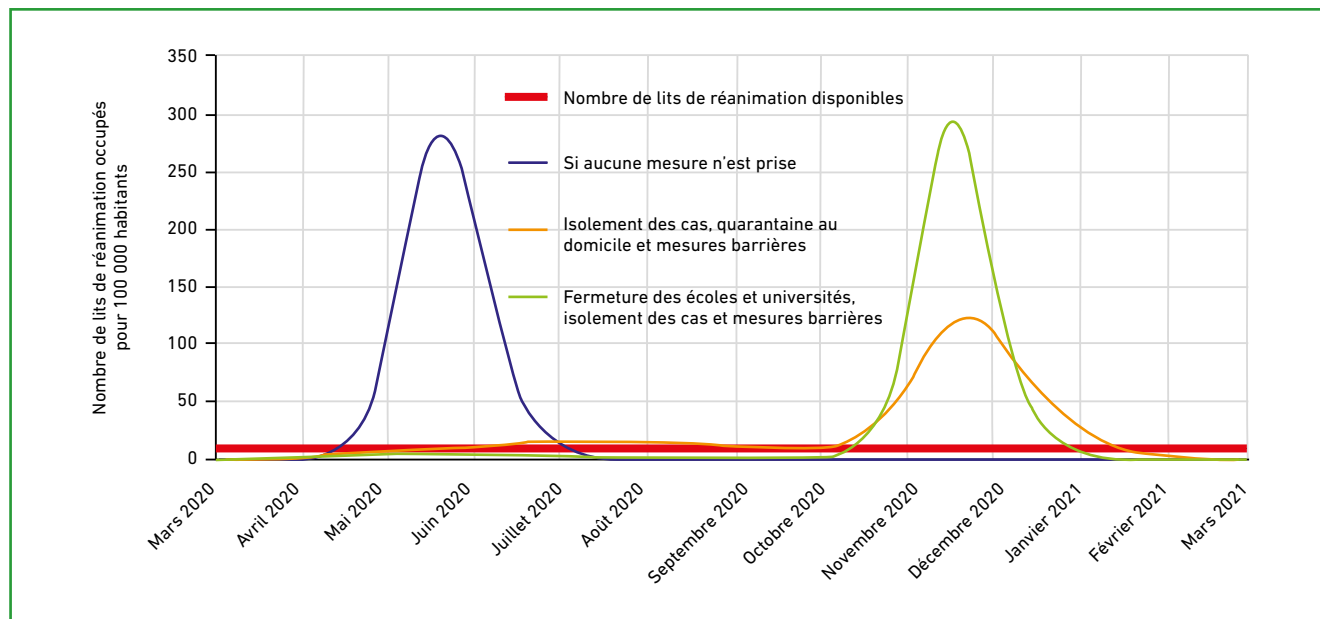


Fig. 1 : Trois scénarios d'évolution de l'épidémie selon les mesures prises. D'après Neil Ferguson et al. DOI:<https://doi.org/10.25561/77482>

disponibles (**ligne rouge, horizontale sur la figure**). Quel décideur, face aux travaux d'une équipe de renom annonçant une catastrophe sanitaire, face à des conseillers scientifiques potentiellement influencés par ces données, face à l'exemple chinois, aurait pu envisager d'autres solutions que drastiques, quitte à sacrifier des pans entiers de l'activité économique d'un pays ?

En France, à l'aune de modèles de ce type et alors que les premiers grands foyers infectieux se déclaraient, notamment dans l'Est et dans l'Oise, il fut décidé dans la première quinzaine de mars une mobilisation complète des équipes de soins. Cela a conduit à l'arrêt de l'activité médicale programmée et au redéploiement des lits médicaux et chirurgicaux pour créer des filières sanitaires spécifiques. Et ce, avec certains effets collatéraux sanitaires apparaissant progressivement, mais jugés de moindre conséquence que la catastrophe sanitaire annoncée. Au stade actuel de fin annoncée de l'épidémie, il est possible qu'il faille progressivement prendre en compte ces effets collatéraux sanitaires induits par les retard de soins

des maladies chroniques voire aiguës, mais l'ampleur de ces effets n'est pas encore déterminée.

Après les premières mesures sanitaires, et quelques mesures transitoires restreignant les rassemblements, il fut décidé du confinement de toute la population dont l'activité n'était pas jugée indispensable au fonctionnement minimal de la nation.

À l'heure du déconfinement, la sidération s'estompant, certaines connaissances sur le virus, sur la maladie et sur l'épidémie progressant, les conséquences économiques et psychologiques du confinement faisant leur œuvre, l'heure paraît être celle de l'analyse critique. Beaucoup sont tentés d'écrire l'histoire à l'envers. Beaucoup semblent ne pas comprendre les controverses et débats que suscite la recherche en médecine, surtout lorsque, poussée par des événements inédits dans leur rapidité, leur évolution et leur ampleur, elle ne peut prendre le temps nécessaire pour être sereine et fiable. Et beaucoup sont tentés d'expliquer ce qui aurait dû être fait à la lumière de ce qui a été connu uni-

quement après que les décisions ont été prises. Ils oublient qu'ils appliquent de façon flagrante une des lois ironiques de Murphy : *"On ne peut prédire les choses qu'une fois qu'elles se sont produites"*.

L'objectif de ce billet introductif à ce numéro de *Réalités Cardiológicas*, entièrement consacré à la COVID-19 et à certaines de ses implications pour les cardiologues, est de faire une synthèse des principales connaissances sur la COVID-19. Et ce, en retenant que toutes ces données reposent encore sur de nombreuses incertitudes.

Bref historique

Vous aviez aimé l'année 2017 en matière politique en France ? Vous aimerez l'année 2020 en matière de santé publique. Mais vous oublierez plus ou moins rapidement plusieurs faits saillants et leur chronologie pour ne retenir que quelques traces de ces événements et, comme l'exige le fonctionnement cérébral, vous réécrirez l'histoire en fonction de ces traces. Un rappel historique est donc toujours nécessaire.

1. La Chine

Entre le 17 novembre 2019 et le 20 décembre 2019, 60 cas de pneumopathies, dont certaines avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ont été pris en charge dans un hôpital de Wuhan en Chine. Au moins deux éléments ont surpris lorsque le caractère épidémique de ces pneumopathies a été constaté. Le premier est que, parmi les patients hospitalisés, plusieurs travaillaient au marché de gros de fruits de mer de Wuhan, suggérant une origine contagieuse de la maladie et suscitant une première interrogation : la contamination supposée était-elle interhumaine ou d'origine animale, voire les deux ? Le second est que la cause de cette épidémie n'était pas déterminable. En effet, fin décembre, un kit diagnostique ciblant 22 germes pathogènes respiratoires (18 virus et 4 bactéries) appliqué à ces patients donna un résultat négatif suggérant que leurs maladies étaient dues à un nouvel agent pathogène respiratoire. L'OMS a été informée de cette épidémie liée à un possible nouvel agent pathogène le 31 décembre 2019. Tout juste le temps de présenter ses vœux le lendemain, et dès ses 3 premiers mois, l'année 2020 allait prendre une allure aussi inattendue qu'exceptionnelle dans presque tous les pays.

L'agent pathogène est identifié le 7 janvier 2020. Il s'agit d'un nouveau coronavirus, dénommé initialement nCoV, le n signifiant nouveau. Le 12 janvier 2020, la Chine publie la séquence génétique de ce nouveau virus. Le 11 février 2020, l'OMS nomme officiellement la maladie "maladie à coronavirus 2019" dont l'acronyme anglais, qui prend le féminin en français, est COVID-19, et nomme le virus "coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère" dont l'acronyme anglais est SARS-CoV-2.

2. Le monde

Le CDC (Center for Disease Control and Prevention) d'Atlanta et l'OMS informent, respectivement les 6 et 9 janvier

2020, qu'il est possible que la Chine soit confrontée à une épidémie nouvelle. En France, le 9 janvier, un membre du cabinet de la ministre de la Santé est désigné pour suivre l'épidémie chinoise.

Le premier cas européen est diagnostiqué en Italie le 19 janvier. Le 21 janvier, en France, la ministre de la Santé déclare : *"Le risque d'introduction en France est faible mais ne peut pas être exclu, d'autant qu'il y a des lignes aériennes directes avec Wuhan."* Le 24 janvier 2020, 3 premiers cas de COVID-19 sont observés en France. Il s'agit d'un Français d'origine chinoise et de 2 touristes chinois ayant séjourné à Wuhan. L'un d'eux décède le 14 février.

Du 17 au 21 février 2020, à Mulhouse, se tient un rassemblement évangélique de l'église de la Porte ouverte chrétienne réunissant 2 000 à 2 500 personnes. Il est estimé qu'un millier de personnes au moins y ont été contaminées. Cette manifestation a été un facteur important de la propagation du virus en France après le retour des participants à leur domicile et a été à l'origine d'un important foyer épidémique dans le département du Haut-Rhin, puis dans la région Grand Est.

Le 27 février, l'OMS publie un guide sur les mesures préventives pour freiner cette nouvelle épidémie. Le 11 mars, le directeur général de l'OMS annonce qu'il s'agit désormais d'une pandémie, la première causée par un coronavirus. Progressivement, de très nombreux pays adoptent des mesures dans l'objectif de freiner la propagation du virus, dont la plus emblématique est l'institution d'un confinement général de leurs populations. La conséquence directe et rapide en est une variation encore jamais vue des indicateurs de l'économie mondiale, notamment en matière de décroissance du PIB et de croissance du chômage. Le confinement général est débuté en France le 17 mars 2020.

Puis, en utilisant les outils disponibles de santé publique, il est constaté que les taux de complications liées à la conta-

tion diminuent, indicateurs essentiels signifiant que l'épidémie recule. En France, le sommet de la vague épidémique est enregistré entre le 2 avril, si l'on prend en compte les indicateurs de contaminations, et le 10 avril, si l'on prend en compte la valeur maximale du nombre de décès. Les mesures de déconfinement sont allégées, pour la France à partir du 11 mai 2020, voire interrompues rapidement dans certains pays.

"Fin de l'épidémie" ne signifie toutefois pas "éradication du virus", mais plutôt diminution des contaminations liées à une potentielle première épidémie. Et, si l'activité économique peut partiellement reprendre, personne ne peut estimer quel doit être son niveau, quelles sont les mesures à adopter et pendant combien de temps dans le contexte de décisions devant mettre en balance un risque économique et un risque sanitaire restant inconnu.

Plus encore, les connaissances sur les modes de contamination se modifiant, une décision prise un jour peut être contestée le surlendemain car, entre ces deux jours, de nouvelles données sont apparues. Ainsi, certains avancent désormais que la contamination interhumaine proviendrait uniquement des particules éjectées par l'expiration lorsque deux personnes sont en face l'une de l'autre, mais que, même si du génome viral a été trouvé sur de nombreux supports, comme les poignées de portes, il ne serait pas infectant sur ces supports. Faut-il alors modifier les gestes barrières ?

Retenons qu'à ce stade, malgré les modèles utilisés, l'évolution de l'épidémie demeure toujours imprévisible. Si l'on se fie à l'aphorisme de Friedrich Nietzsche, *"Ce n'est pas le doute mais la certitude qui rend fou"*, seuls les fous peuvent affirmer ce qui va se passer. Hélas, ces fous peuvent paraître experts et être courtisés par les médias... s'ils savent bien expliquer demain pourquoi ce qu'ils ont prévu hier ne s'est pas produit aujourd'hui.

Billet du mois

■ Peut-on prévoir ?

Plusieurs études ont paru récemment qui, à l'aune des données progressivement mais ultérieurement disponibles, ont montré les erreurs d'appréciation des modèles et projections utilisés pour prévoir ce qui allait se passer. Elles montrent que la prévision est une science encore très imparfaite.

C'est la conclusion, par exemple, d'un article qui a évalué la valeur des projections faites par une institution nord-américaine, l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). À partir de l'ensemble des données épidémiologiques récentes, l'objectif de l'IHME était de fournir des prévisions, pour chacun des jours suivant la mise en ligne quotidienne de leurs projections, sur le nombre de personnes qui seront hospitalisées dans un service de réanimation ou qui décéderont dans chaque État des États-Unis. Ces données ont été jugées essentielles par les dirigeants américains. Elles devaient leur permettre une meilleure allocation des moyens et d'évaluer, État par État, comment l'épidémie allait évoluer. Les auteurs de l'étude analysant la pertinence du travail de l'IHME ont pris les projections estimées par cet institut sur 4 jours, avec leur intervalle de confiance à 95 %, et les ont comparées à ce qui était advenu lors de ces 4 jours consécutifs. Ils ont alors montré la grande part d'erreur d'appréciation de ce modèle particulier. Par exemple, en ne prenant que la projection d'un jour pour le lendemain, en l'occurrence le 29 pour le 30 mars, ils ont montré que seuls 27 % des États des États-Unis avaient un nombre de décès réel inclus dans l'intervalle de confiance à 95 % de celui prévu. Ainsi, même un modèle s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus complètes ne permet pas, sans une marge d'erreur que l'on peut qualifier de majeure, de prévoir ce qui va survenir ne serait-ce que le lendemain.

Cette constatation pose plusieurs questions et notamment celles des supports

de la décision et celles des raisons de la faillibilité des modèles. Le fait qu'un modèle puisse prendre en compte plusieurs variables et que la puissance informatique permette certains calculs impossibles pour le cerveau humain tend à conférer au modèle une aura particulière. Mais la machine informatique ne fait que des calculs, elle ne prévoit ni ne prédit : elle donne le résultat calculé à partir des variables et équations qui lui ont été fournies. Le modèle et le calcul sont donc nourris par des variables sélectionnées comme paraissant pertinentes. Mais sont-elles réellement pertinentes ? Quelle serait l'influence de certaines variables négligées car jugées non pertinentes, mais plus encore de variables encore inconnues et peut-être essentielles ? Quelle est l'influence de variables mal modélisables ou mal quantifiables comme les données psychologiques par exemple ?

Plus encore, quelle sera l'influence sur ce qui va advenir de mesures prises en connaissant les résultats des projections permises par le modèle ? Combien de fois en économie n'a-t-on pas observé la réalité des prophéties autoréalisatrices ? Vous savez, celles qui disent par exemple que le prix d'une action va augmenter, ce qui a pour conséquence d'en faire

acheter et donc mécaniquement d'en faire monter le cours, et donc de réaliser la prophétie... Ainsi, un modélisateur dont les résultats auront été pris en défaut pourra toujours *a posteriori* arguer que son modèle était fiable et que ce qui a été constaté par rapport à ce qui avait été prédit est la conséquence des mesures prises en connaissant ce qui avait été prédit. Il entre dans une logique difficile à contourner : si l'ampleur des événements réels est plus grande que celle des événements prévu, le modélisateur pourra invoquer le fait que de mauvaises mesures ont été prises, et s'il advient moins d'événements que prévus, le modélisateur pourra affirmer que son modèle a permis d'entreprendre des mesures ayant évité ces événements. Et tout cela sans avoir à remettre en cause le modèle.

■ Premières conséquences

En quelques mois, une nouvelle maladie a été à l'origine d'une pandémie avec plus de 5 millions de cas confirmés fin mai 2020, mais probablement beaucoup plus de cas réels. En France, le nombre de cas confirmés fin mai 2020 est proche de 145 000 mais certaines estimations faites à partir de bases de données en médecine générale indiquent qu'il aurait pu y avoir

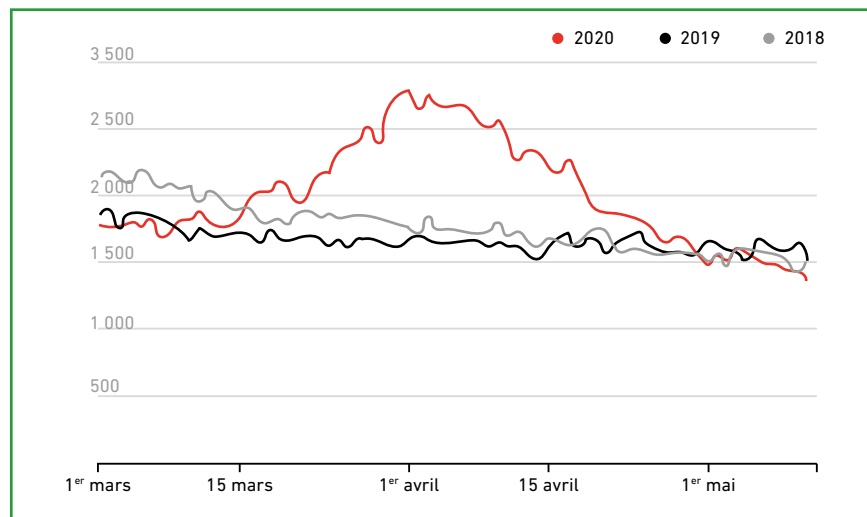


Fig. 2 : Évolution de la mortalité totale quotidienne en France. Données en nombre absolu entre les 1^{er} mars et 11 mai des années 2018, 2019 et 2020.

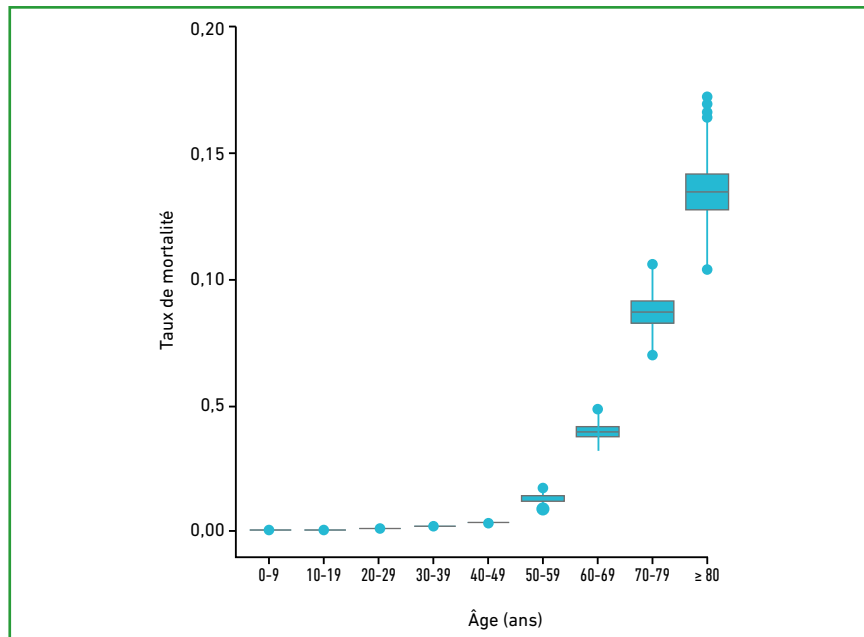


Fig. 3 : Taux de mortalité attribuable à la COVID-19 selon l'âge, en Chine (d'après : *Lancet Infect Dis*, 2020; Published Online March 30, 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)).

plus d'1,5 million de cas. Si l'ordre de grandeur des chiffres n'est pas déterminable, il y a très probablement eu plus de cas réels que de cas comptabilisés.

Ce qui est moins contestable c'est que cette pandémie a été responsable d'une augmentation transitoire de la mortalité dans de nombreux pays (*fig. 2*), augmentation faible en part relative, de l'ordre de 0,004 % de la population mondiale, mais importante en nombre absolu avec plus de 300 000 décès directement attribués fin mai 2020.

L'incidence de la mortalité a été directement proportionnelle à l'âge, d'autant plus importante que les sujets contaminés étaient âgés, restant proche de 0 % en dessous de 40 ans et pouvant atteindre 15 % chez les personnes de plus de 80 ans (*fig. 3*).

Cette pandémie et l'option de confinement choisie par de nombreux pays ont eu pour conséquence de paralyser l'activité de nombreux secteurs économiques et, fin avril 2020, le Fonds monétaire international prévoyait pour 2020

une diminution du PIB mondial de 3 % en moyenne, taux atteignant 7 à 8 % en Europe et 5 à 6 % aux États-Unis.

Un paradoxe : l'information médicale comme source d'incertitude

Si, fin mai 2020, de nombreuses incertitudes persistent, les connaissances sur l'agent pathogène et la maladie ont été d'une rapidité rarement observée. Les connaissances ne cessent de progresser mais les assimiler et les comprendre justifie un important travail de réflexion afin de faire le tri parmi les publications et annonces parfois contradictoires et souvent imparfaites.

Pendant la pandémie, si les médias grand public et les réseaux sociaux ont été à l'origine d'une véritable saturation informationnelle sur le sujet, il en fut de même en matière de publications médicales. Le nombre de publications a été tel qu'il a donné l'impression qu'il suffisait de proposer un article comprenant le mot COVID-19 ou SARS-CoV-2 dans

son titre pour qu'il soit accepté par une revue. Plus encore, devant le nombre d'articles parus, des études ont aussi été publiées analysant les particularités de cette information médicale en période de crise. À ce sujet, certaines ont montré que les taux de rejet des articles soumis aux revues médicales sont restés importants, mais que les taux de soumission ont atteint des niveaux exceptionnels et que les temps de relecture par les pairs concernant les articles relatifs à la pandémie ont en moyenne été divisés par deux par rapport à ce qui se fait usuellement.

À titre indicatif, à la mi-mai 2020, en indiquant le seul mot COVID-19 dans PubMed et en ne prenant en compte que l'année 2020, il y avait 13 500 articles référencés, soit 100 articles parus par jour, en indiquant le mot SARS-CoV-2 le nombre était de 6 500, et il atteignait 9 000 en n'indiquant que le mot coronavirus.

En matière de publications, il y a aussi eu deux initiatives inédites : presque tous les articles sur le sujet, y compris dans le *Lancet*, ont été en accès libre et un site a créé une base de données fournissant une méta-analyse en direct et en accès libre, alimentée de tous les articles évaluant des traitements potentiels pour la maladie. Il y a aussi eu une accentuation d'un phénomène particulier, celui de la mise à disposition en ligne, auprès d'au moins 4 sites spécialisés dans cette procédure, d'articles soumis à des revues et acceptés mais en versions non définitives car non encore corrigées après les remarques des relecteurs.

Mais comme il semble que la quantité soit inversement proportionnelle à la qualité, les articles parus ont donc été très inégaux en qualité. Pour certains de ces articles, le manque de qualité est dû à des données utiles très succinctes. À titre d'exemple, si vous aviez à prendre en charge une femme enceinte ayant la COVID-19, quoi de mieux que de choisir une référence dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), surtout si elle vient juste de paraître ? Et, quelle

■ Billet du mois

n'est pas la surprise en lisant un tel article que de constater que le seul élément utile fourni est le taux de positivité du diagnostic de COVID-19 chez des femmes enceintes se présentant à un hôpital de New York faisant un dépistage systématique... Dans le contexte cependant, cela est logique : qui peut prétendre aux premiers temps de l'épidémie fournir une conduite à tenir chez les femmes enceintes atteintes par la COVID-19 ? De plus, fournir le taux de femmes enceintes atteintes de la COVID-19 est une information utile bien que relative. Mais cela justifie-t-il une publication dans le NEJM ?

Surtout, le déficit de qualité des articles proposés a été le fait qu'une majorité d'entre eux ont des biais à la fois nombreux, cumulés et importants, rendant l'information fournie peu fiable et donc mal exploitable. Parmi ces biais, il y a le faible effectif des séries, un stade de la maladie souvent mal précisé, une définition des critères évalués et de leurs modalités d'évaluation souvent manquantes. Il semble ainsi que de nombreux critères cliniques rapportés l'ont été à partir d'interrogatoires rétrospectifs. Tout cela est probablement à l'origine d'une hétérogénéité des réalités cliniques recouvertes par les critères rapportés dans les études. Par exemple, les patients ont pu être classés selon les études et avec une plus ou moins grande précision lorsque cela est à peu près rapporté, selon le délai présumé depuis la contamination, ou depuis les premiers symptômes, ou depuis l'hospitalisation, ou depuis qu'un premier test diagnostique a été positif... Mais, **le défaut majeur et majoritaire de ces études a été l'absence d'ajustement sur de nombreuses variables** comme, par exemple, les comorbidités, le stade clinique, les délais depuis le début supposé de la maladie et surtout, surtout, l'âge. Ainsi, les séries publiées sont peu comparables et il est difficile de dire si un élément paraissant marquant dans une série, comme par exemple une forte prévalence de patients hypertendus, est la conséquence d'une spécificité de la maladie, d'une vulnérabilité particulière

des hypertendus au virus, d'un biais de recrutement ou s'il ne correspond qu'à un taux normal attendu dans le type de population prise en compte, du fait de l'âge et du poids par exemple. Il est tout aussi difficile de juger de l'origine réelle d'éventuelles différences dans les taux de complications et de décès entre séries, régions et pays.

Enfin, l'allocation vers un seul domaine des ressources de recherche et informationnelles dont font partie les publications médicales a eu plusieurs effets collatéraux en diminuant la part dévolue aux autres domaines.

■ La maladie

1. Formes cliniques hors complications importantes

Les premières séries importantes de COVID-19 ont permis d'en établir le tableau clinique. Avec le recul, il est apparu que ce tableau pourrait être assez différent selon les continents.

Les données suivantes, qui ont initialement servi à guider les décisions quand l'épidémie a débuté en Europe, sont issues des premières séries en provenance de Chine. Dans ces séries, le tableau clinique comprend dans la grande majorité des cas une fièvre (83 à 98 % des cas), rarement isolée, et les symptômes suivants peuvent être présents avec une moindre prévalence : toux (3/4 des cas), gêne respiratoire (19 à 55 % des cas), myalgies (11 à 44 % des cas), douleurs pharyngées, rhinorrhée, céphalées, diarrhée, confusion et désorientation (notamment chez les sujets âgés), hémoptysies. Un tiers des patients en moyenne a une fatigue importante lors de la période fébrile et pendant plusieurs jours après l'arrêt de la fièvre. Dans ces premières séries, les cas d'agueusie ou hypoguesie et d'anosmie ou hyposmie n'étaient pas toujours rapportés et, lorsqu'ils l'étaient, leur prévalence était en moyenne de moins de 5 %.

Mais comment juger de l'utilité et de la pertinence de ces données quand des publications ultérieures tendent à en modifier rapidement la portée comme il sera indiqué aux paragraphes suivants ?

L'analyse de foyers familiaux et certaines études en milieu particulier (cas du bateau de croisière Princess Diamond) ont rapidement démontré qu'il y avait des cas asymptomatiques ou très peu symptomatiques, mais potentiellement contagieux. D'après certaines données, ces formes peu ou asymptomatiques pourraient représenter jusqu'à 60 % des formes cliniques, ce chiffre variant selon l'âge. Ces formes posent le problème de la définition de la COVID-19 qui pourrait donc être aussi "une maladie sans symptômes" dans certains cas.

Dans une série collaborative européenne ayant regroupé 1 420 formes cliniques modérées à moyennes, les signes cliniques ont été, par ordre décroissant de fréquence, avec entre parenthèses le pourcentage des cas : les céphalées (70,3 %), l'anosmie (70,2 %), l'obstruction nasale (67,8 %), l'asthénie (63,3 %), la toux (63,2 %), les myalgies (62,5 %), les rhinorrhées (60,1 %), les troubles du goût (54,2 %), les douleurs de gorge (52,9 %), la dyspnée (49,1 %), les écoulements nasaux postérieurs (47,9 %), la perte d'appétit (45,7 %), une fièvre supérieure à 38 °C (45,4 %).

Le tableau clinique paraît donc différent en Europe et en Asie mais aussi possiblement aux États-Unis (**tableau I**).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces différences.

>>> La première est la prise en compte de populations différentes, notamment en matière de sévérité de l'atteinte, d'âge et de comorbidités, éléments ayant pu orienter les patients inclus vers des filières hospitalières potentiellement différentes. Ainsi, par exemple, la série européenne a été observée par des ORL hospitaliers.

Publication	<i>Eur Respir J</i> , 2020;55:2000547	<i>J Intern Med</i> , 2020 Apr 30. doi:10.1111/JOIM.13089	<i>Lancet</i> , 2020 May 19. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2
Pays/continent	Chine	Europe	États-Unis
Source	Registre national	18 pays d'Europe	1 hôpital du nord de Manhattan
Types de patients	Cas hospitalisés et confirmés	Cas hospitalisés et confirmés	Cas hospitalisés et confirmés
Nombre	1 590	1 420	1 150
Période	11 décembre 2019 au 31 janvier 2020	22 mars au 10 avril 2020	02 mars au 1 ^{er} avril 2020
Fièvre	88 %	45,4 % (> 38 °C)	71 %
Toux sèche	70,2 %	-	-
Fatigue	42,8 %	63,3 %	-
Toux grasse	36 %	-	-
Dyspnée	23,7 %	49,1 %	74 %
Myalgies/arthralgies	17,5 %	-	-
Myalgies	-	62,5 %	26 %
Arthralgies	-	36,5 %	-
Céphalées	15,4 %	70 %	4 %
Douleurs pharyngées	14,7 %	52,9 %	6 %
Frissons	12,2 %	-	-
Nausées/vomissements	5,8 %	19,2 %	-
Congestion nasale ou rhinorrhée	5,6 %	60,1 %	7 %
Diarrhée	4,2 %	38,1 %	12 %
Hémoptysie	1,2 %	-	-
Congestion conjonctivale	0,7 %	-	-
Toux (sans précision)	-	63,2 %	66 %
Anosmie	-	70,2 %	-
Obstruction nasale	-	67,8 %	-
Troubles du goût	-	54,2 %	-
Rhinorrhée postérieure	-	47,9 %	-
Perte d'appétit	-	45,7 %	-
Douleurs thoraciques	-	27,2 %	-

Tableau 1 : Prévalence des signes cliniques de cas de COVID-19 confirmés et hospitalisés en Chine, en Europe et aux États-Unis. La retranscription des signes est faite dans l'ordre décroissant à partir de la première série chronologique, donc la chinoise. Les 3 séries ont été choisies car elles ont inclus plus de 1 000 patients chacune.

>>> La deuxième hypothèse suggère qu'il pourrait y avoir un retentissement différent du virus du fait de caractéristiques différentes des populations prises en compte. Ces différences pouvant par exemple être démographiques (âge), liées à des comorbidités (et c'est bien là que l'on regrette l'absence d'ajustements) ou génétiques, notamment en matière de régulation du récepteur ACE2 qui permet la pénétration intracellulaire du virus.

>>> La troisième hypothèse est celle d'une mutation du virus pouvant être

à l'origine de formes cliniques différentes. À ce sujet, un laboratoire d'analyse phylogénétique allemand a analysé 160 génomes viraux complets de SARS-CoV-2 provenant d'échantillons originaires de divers pays. Son travail montre qu'il y a déjà eu plusieurs mutations du virus dont au moins trois pouvant être à l'origine de trois grandes formes cliniques différentes, l'une en Asie, une autre en Europe et une troisième aux États-Unis et en Australie. Les auteurs concluent que cette découverte devrait avoir des conséquences en matière d'analyse épidémiologique, de modalités de

prise en charge et qu'elle pourrait avoir une influence sur les résultats des tests diagnostiques et la thérapeutique. Mais, incertitude toujours, 1 mois plus tard, une étude chinoise parue dans la revue *Nature*, et ayant corrélé les données cliniques et biologiques et les génomes viraux disponibles, avait comme conclusion : "Les déterminants de la sévérité de la maladie semblent principalement en rapport avec des facteurs comme l'âge, la lymphopénie et sont associés à la survenue d'un orage cytokinique, alors que les variations génétiques du virus ne modifient pas significativement le pronostic."

■ Billet du mois

2. Incertitudes, hypothèses et implications

Au terme de ce chapitre sur les formes cliniques, on comprend que nombre d'incertitudes entourent la COVID-19 et on en comprend certaines implications.

Si les formes cliniques sont apparues différentes selon les continents où s'exprime la maladie, il est possible que cela soit dû aux modes de recueil des données : la première implication est donc d'homogénéiser les pratiques et les définitions et modalités de recueil des critères évalués et de fournir des résultats ajustés. Mais, si ces différences sont réelles, les implications en sont potentiellement plus importantes.

Ainsi, en ne prenant qu'un seul facteur, la fièvre (encore faut-il s'accorder sur son ampleur), si sa prévalence est proche de 100 % en Asie mais inférieure à 50 % en Europe, la sensibilité de ce symptôme pour établir le diagnostic est donc très différente selon le pays et notamment particulièrement faible en Europe. Or, les premières mesures prises en France pour la prise en charge de l'épidémie ont été centrées sur les données chinoises et ont mis la fièvre parmi les symptômes d'alerte : *"surveillez votre température"*, *"si vous avez de la fièvre..."* avec de plus la mesure de la température corporelle chez les personnes se présentant dans les établissements de soins. Quelle est la pertinence de ces mesures *a posteriori* ? Faut-il les maintenir ou attendre d'autres données pour les interrompre ?

S'il y a de vraies différences entre les formes cliniques de la maladie selon les continents, quelles en sont les causes ? Leur découverte pourrait permettre de mieux comprendre les déterminants de la maladie. Mais plus encore, si ces différences sont dues à des mutations du génome viral, quelles en seront les conséquences en matière de thérapeutique et de tests diagnostiques ?

3. Biologie, atteintes et imagerie pulmonaires

Au bilan biologique, une lymphopénie est fréquente et précoce, parfois une thrombopénie et une éosinopénie, plus rarement une neutropénie. Dans de nombreuses études, l'ampleur de la lymphopénie et son mode évolutif sont corrélés à la survenue des complications, d'autant plus fréquentes que la lymphopénie est profonde ou durable.

La CRP est le plus souvent peu élevée. Les augmentations des neutrophiles, des taux d'IL6, de la procalcitonine, des D-dimères et de la CRP sont associées à un mauvais pronostic.

L'atteinte pulmonaire est variable, tant dans sa fréquence, ses formes cliniques, radiologiques que dans son mode évolutif. Cliniquement, le patient peut être asymptomatique mais avoir des signes radiologiques d'atteinte pulmonaire, il peut avoir une gêne respiratoire, une dyspnée avec ou sans hypoxie, pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire.

Les anomalies radiologiques, à la radiographie pulmonaire standard ou au scanner, sont fréquentes, notamment chez les patients hospitalisés, précoces, mais variables et non spécifiques. Elles peuvent prendre l'aspect d'une pneumopathie, plus souvent bilatérale qu'unilatérale, d'opacités en verre dépoli, d'infiltrats bilatéraux ou unilatéraux, d'anomalies interstitielles, d'épaississement septal et vasculaire interlobulaire. Les images cavitaires ou les épanchements pleuraux sont possibles mais rares.

4. Incertitudes

Il est possible que la prévalence de la dyspnée soit très différente selon le continent dans lequel la maladie s'exprime comme le montre le **tableau I**. La dyspnée est notée chez 1/4 des patients chinois, la moitié des patients européens et les 3/4 des patients nord-américains.

Des patients asymptomatiques ayant eu un test diagnostic positif peuvent avoir des anomalies pulmonaires aux examens radiologiques. Inversement, du fait d'une sensibilité relativement faible et variable des tests diagnostiques initiaux (rt-PCR), un patient ayant un test négatif peut avoir des anomalies pulmonaires en radiologie. La sensibilité de la rt-PCR étant de l'ordre de 60 à 70 % (car dépendante de nombreuses variables), le diagnostic de la COVID-19 repose donc sur un ensemble d'éléments de plausibilité parmi lesquels les données radiologiques pulmonaires ont un rôle important de par leur fréquence et ce, malgré leur absence de spécificité.

Si les chiffres de prévalence des symptômes et des anomalies radiologiques sont variables d'une série à l'autre et si diverses hypothèses sont avancées pour expliquer ces différences, aucun signe n'est spécifique et aucun n'a une sensibilité constamment élevée, cette sensibilité semblant varier selon les continents où s'exprime la maladie.

■ Le virus

Le virus responsable de la pandémie débutée en 2019 est un coronavirus, virus à ARN monocaténaire enveloppé. Son génome contient 29 891 nucléotides encodant pour 9 860 acides aminés.

Tout indique que, comme le SARS-CoV et le MERS-CoV, il a pour origine la chauve-souris et que, par mutation, il a franchi une barrière d'espèce afin de trouver un autre animal hôte, puis finalement l'homme comme nouvel animal hôte. Selon les études, le SARS-CoV-2 a 96,2 % de similitude avec un coronavirus de la chauve-souris, son nucléotide a 89 % d'homologie avec le coronavirus (SARS)-like-CoVZXC21 de la chauve-souris et 82 % avec celui du SARS-CoV. Le SARS-CoV aurait comme animal intermédiaire la civette palmiste masquée, le MERS-CoV le chameau ou le dromadaire et le SARS-CoV-2 le pangolin.

Pour se répliquer, le virus doit pénétrer dans les cellules de l'hôte, ce qui est à l'origine de sa toxicité directe. Pour cela, il se fixe à une enzyme, l'ACE2, qui fait aussi office de récepteur cellulaire. D'autres récepteurs ou molécules membranaires participent à la pénétration du virus dans la cellule et peuvent potentiellement constituer une cible thérapeutique.

■ Incertitudes

Le SARS-CoV-2 a des similitudes importantes avec les coronavirus du rhume commun, avec le SARS-CoV et de nombreuses mutations de son génome ont déjà été enregistrées depuis qu'il est devenu contagieux pour l'homme. Plus de 50 % des adultes ont des anticorps contre un des coronavirus du rhume commun.

En quoi ces données peuvent-elles influencer l'évolution de la pandémie en cours ? Est-ce que par mutations successives du génome, l'épidémie va perdurer ou s'éteindre ? Est-ce que les similitudes entre les différents virus modifient les réactions de défense d'une personne contaminée par le SARS-CoV-2 ? Ces similitudes influencent-elles la spécificité des tests de sérodiagnostic ? Il n'y a pas de réponses à ces questions, uniquement des hypothèses.

■ L'évolution de la maladie

1. Transmission

La transmission du virus se fait principalement par voie aérienne, par micro-particules, et le virus serait contaminant pendant en moyenne 1,1 à 1,2 heures après son expulsion par un malade mais parfois jusqu'à 2 heures après selon le support sur lequel il se dépose. Des génomes viraux ont été trouvés dans les selles, dans le sperme et dans le lait maternel, mais leur pouvoir contaminant n'est pas affirmé. Plus encore, si

des génomes viraux ont été trouvés sur divers supports, les données produites fin mai 2020 indiquent que ces traces virales ne seraient pas contaminantes. Incertitude encore.

Après contamination, la période sans symptômes ou incubation est en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours. Cette phase de latence explique qu'avec ce virus la contamination initiale est surtout celle des proches, alors que pour les SARS-CoV et MERS-CoV, les signes cliniques étant plus précoces, ce sont surtout les personnels soignants qui sont contaminés.

Les symptômes apparaissent progressivement, contrairement à la grippe qui débute brutalement. Les premiers symptômes sont peu spécifiques et variables selon les personnes : céphalées, douleurs musculaires, fatigue. La fièvre et les signes respiratoires arrivent 2 ou 3 jours après les premiers symptômes.

2. Complications

Les principales complications surviennent une huitaine de jours après le début des premiers symptômes. À ce stade, le patient est le plus souvent hospitalisé et il y a quasiment toujours des anomalies au scanner pulmonaire. Cet examen a donc une grande sensibilité, même si sa spécificité reste faible.

La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20 % des patients et l'admission de 5 % de ceux-ci en réanimation. Les formes les plus graves sont observées principalement chez des personnes vulnérables comme les personnes âgées de plus de 70 ans ou ayant certaines comorbidités comme l'obésité morbide. Les formes respiratoires graves de la COVID-19 ont une particularité par rapport aux autres syndromes de détresse respiratoire : un taux plus élevé de complications thrombo-emboliques, de l'ordre d'un facteur 3, avec notamment 6 fois plus d'embolies pulmonaires.

Une série autopsique de 7 poumons de patients décédés de la COVID-19 et parue le 21 mai dans le NEJM a montré une atteinte alvéolaire diffuse avec une nécrose des petites cellules bordant les alvéoles et des dépôts de fibrine dans la cavité alvéolaire. Des infiltrats de cellules inflammatoires (lymphocytes T CD4+) ont été observés à proximité des vaisseaux. Ces éléments étaient identiques à ceux constatés dans des poumons de patients décédés de la grippe. Mais un élément nouveau a été observé : dans les poumons des patients décédés de la COVID-19, il y avait des capillaires allongés, avec de brusques changements de calibre et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins traduisant une angiogenèse intussusceptive, c'est-à-dire que le nouveau vaisseau sanguin est créé par la division d'un vaisseau sanguin existant en deux. De plus, les vaisseaux pulmonaires étaient le siège d'altérations endothéliales importantes, qualifiées d'endothélite, avec rupture membranaire et présence intracellulaire du virus. Enfin, ces poumons étaient le siège d'une microangiopathie avec une présence étendue de thrombus, notamment des microthrombi capillaires alvéolaires diffus, sans qu'il y ait eu embolie(s) pulmonaire(s).

Les complications peuvent avoir diverses causes : la toxicité propre du virus, la réaction inflammatoire et immunologique disproportionnée de l'hôte avec parfois survenue d'un orage cytokinique et, enfin, une conséquence indirecte de l'atteinte virale et/ou de la réaction de l'hôte, par le biais de l'hypoxie, de la stimulation hormonale et/ou de la tachycardie, entre autres.

L'orage cytokinique traduit une réaction inflammatoire excessive, échappant à la régulation de l'organisme, et devenant délétère. Il entraîne des nécroses focales, mais parfois globales, une brusque vasodilatation, un œdème extravasculaire par augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème pulmonaire lésionnel et a une toxicité cardiaque

■ Billet du mois

directe. Ses conséquences en sont un brusque effondrement tensionnel, une insuffisance rénale aiguë, une hypoxie majeure et des troubles de la conscience. Les lésions endothéliales entraînent une coagulation capillaire disséminée, majorée par le fait que les cellules endothéliales activées par le TNF synthétisent des facteurs de coagulation.

Ce mécanisme particulier de complications peut expliquer des aggravations brusques et inattendues, parfois constatées chez des sujets jeunes. Cette inadaptation de la réponse immunitaire peut être acquise (dénutrition, âge avancé, grossesse, maladie associée comme le sida) ou innée, donc d'origine génétique, expliquant une relative inégalité de pronostic selon les patients, toutes choses étant égales par ailleurs.

3. Incertitudes

L'incidence des complications de la maladie est corrélée à divers facteurs dont le plus important paraît être l'âge.

Mais un âge jeune n'exclut pas leur survenue, même si elles sont exceptionnelles. Si les enfants ont paru épargnés par les complications, plusieurs publications ont rapporté des cas rares de survenue de tableau clinique proche du syndrome de Kawasaki. Y a-t-il chez les sujets jeunes des éléments prédictifs de survenue d'une complication permettant de moduler leur prise en charge ?

Lorsque des séries autopsiques révèlent l'importance des altérations organiques, qu'en est-il chez les patients non décédés ayant eu une complication grave, notamment pulmonaire de la maladie ? Quelles seront les séquelles ? Quelle est l'utilité d'un traitement antithrombotique, et lequel et pendant combien de temps ?

■ En pratique

Au terme de ce billet, on est tenté de citer Martin Luther King qui disait *“Tous les progrès sont précaires, et la solution*

d'un problème nous confronte à un autre problème”.

Quelques-unes des solutions proposées face aux premiers problèmes liés à cette pandémie et quelques-uns des problèmes qu'elles ont engendrés seront exposés dans l'article concluant ce numéro spécial consacré à la COVID-19, numéro comportant en quelque sorte deux billets.

Retenons que, si les problèmes à résoudre sont encore nombreux, les avancées sont aussi importantes même si l'on est encore en phase d'incertitude.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.