



**HAL**  
open science

# Score de probabilité clinique d'aide à la prescription d'une PCR pour le diagnostic de la maladie de la COVID-19 en médecine générale pour des patients de Seine-Maritime en période printanière et estivale

Quentin Mazouz

## ► To cite this version:

Quentin Mazouz. Score de probabilité clinique d'aide à la prescription d'une PCR pour le diagnostic de la maladie de la COVID-19 en médecine générale pour des patients de Seine-Maritime en période printanière et estivale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03528569

**HAL Id: dumas-03528569**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03528569>**

Submitted on 17 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR Santé



**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

**Département MEDECINE**

ANNEE 2021

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

*Quentin MAZOUZ*

Né le 19/08/1992 à Saint-Etienne (42)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 23 SEPTEMBRE 2021

**Score de probabilité clinique d'aide à la prescription d'une PCR pour le diagnostic de la maladie de la COVID-19 en médecine générale pour des patients de Seine-Maritime en période printanière et estivale**

**PRESIDENT DU JURY :** *Professeur Stefan Darmoni*

**DIRECTEUR DE THESE :** *Docteur Matthieu SCHUERS*

**MEMBRE DU JURY :** *Docteur Elsa FAGOT GRIFFIN*

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021



Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique

Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

#### **ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## **II - PHARMACIE**

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique

Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSSONE</b>	Toxicologie

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations qui lui sont  
présentées doivent être considérées comme propres à leurs  
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou  
improbation.

UNIVERSITÉ DE ROUEN  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieure des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

<b>I. ABREVIATIONS.....</b>	<b>20</b>
<b>II. ILLUSTRATIONS :.....</b>	<b>21</b>
<b>III. INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
A. ÉMERGENCE D'UN NOUVEAU CORONAVIRUS.....	22
1. <i>Pandémie mondiale.....</i>	22
2. <i>Historique des coronavirus humains .....</i>	22
3. <i>Le virus SARS-CoV 2 .....</i>	23
4. <i>Données épidémiologiques.....</i>	24
B. LA MALADIE DE LA COVID-19.....	26
1. <i>Facteurs démographiques des populations contaminées .....</i>	26
2. <i>Comorbidités et risque de forme grave .....</i>	26
3. <i>Caractéristiques cliniques de la maladie du COVID-19.....</i>	27
C. DEPISTAGE DE LA COVID-19 .....	29
1. <i>Test de dépistage .....</i>	29
2. <i>La stratégie de dépistage actuelle et les tests disponibles.....</i>	31
3. <i>Test diagnostique de référence .....</i>	32
D. LA COVID-19 EN SOINS DE PREMIERS RECOURS.....	35
1. <i>Rôle du médecin généraliste .....</i>	35
2. <i>Identification des patients à risque en médecine générale.....</i>	35
3. <i>Intérêt d'un score utilisable en soins de premier recours .....</i>	36
4. <i>Enjeux du score de probabilité clinique .....</i>	36
<b>IV. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>38</b>
A. POPULATION ET PERIODE .....	38
1. <i>Critères d'inclusion .....</i>	38
2. <i>Critères d'exclusion :.....</i>	39
B. QUESTIONNAIRE ET DONNEES COLLECTEES .....	40
1. <i>Questionnaire.....</i>	40
2. <i>Choix des variables .....</i>	42
3. <i>Gestion des données manquantes.....</i>	43
C. ANALYSE STATISTIQUE .....	44
<b>V. RESULTATS.....</b>	<b>45</b>
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	45
B. INFORMATIONS PRELIMINAIRES SUR LE RISQUE D'ETRE ATTEINT PAR LA COVID-19 : .....	51
C. REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE.....	52
D. REGRESSION DE POISSON .....	53
1. <i>Régression de poisson multivariée .....</i>	53
2. <i>Régression de poisson après pénalisation (LASSO + validation croisée).....</i>	54
E. VALEUR DIAGNOSTIQUE.....	54
1. <i>Courbe ROC .....</i>	54
2. <i>Matrice de confusion.....</i>	55
3. <i>Performances de dépistage des différents seuils.....</i>	56
F. PROBABILITE D'ETRE ATTEINT PAR LA COVID-19 DANS LE MODELE .....	57
.....	57
<b>VI. DISCUSSION .....</b>	<b>58</b>
A. RESULTATS DE L'ETUDE.....	58
B. POPULATION DE L'ETUDE .....	59
1. <i>Données démographiques.....</i>	59
2. <i>Comorbidités .....</i>	60
3. <i>Symptômes cliniques .....</i>	60
4. <i>Population de soins primaires .....</i>	61
5. <i>Données sur des patients jeunes .....</i>	61
C. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LA COVID-19 EN FONCTION DES SYMPTOMES .....	62
D. DEVELOPPEMENT DE SCORES ET D'OUTILS DIAGNOSTIC .....	63

E.	LIMITES DE L'ETUDE .....	65
1.	<i>Modification de la stratégie de dépistage</i> .....	65
2.	<i>Recueil de données</i> .....	65
3.	<i>Lieu de l'étude</i> .....	66
4.	<i>Période printanière et estivale</i> .....	66
F.	CONTROLE DE LA PANDEMIE .....	68
1.	<i>La vaccination</i> .....	68
2.	<i>Gestes barrières et port du masque</i> .....	68
3.	<i>Conséquences de la crise sanitaire</i> .....	69
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>70</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>71</b>
<b>IX.</b>	<b>ANNEXE</b> .....	<b>81</b>

## **I. Abréviations**

**ARN** : Acide ribonucléique  
**ADN**: Acide Desoxyribonucléique  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral  
**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
**CNR** : Centre nationaux de référence  
**COVID-19** : Coronavirus Disease  
**HAS** : Haute autorité de santé  
**HCSP** : Haut conseil de la santé publique  
**HCoV** : Human Coronavirus  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IC** : Intervalle de confiance  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**Insee** : Institut national de la statistique et des études économiques  
**LASSO** : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator  
**MERS-CoV** : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus  
**NYHA** : New-York Heart Association Functional Classification  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**OR** : Odd ratio  
**ORL** : Oto-rhino-laryngologie  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**ROC** : Receiving operating characteristic  
**RT-PCR** : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction  
**RR** : Risque Relatif  
**SARS-CoV**: Severe Acute respiratory Syndrome Coronavirus  
**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigue  
**SpO2** : Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine  
**VPP** : Variable prédictives positives  
**VPN** : Variable prédictives négatives

## II. Illustrations :

### Tableaux :

Tableau 1: Les principes de Wilson et Jungner appliqués à la maladie de la COVID-19.....	30
Tableau 2: Présentation des différents tests virologiques .....	32
Tableau 3: Description de la population (n=710) .....	48
Tableau 4: Description de l'ensemble de la population en fonction du résultat par RT-PCR.	50
Tableau 5: Régression de Poisson multivariée avant et après pénalisation .....	53
Tableau 6: Caractéristiques cliniques des patients associées à la probabilité d'être atteint par la COVID-19 au sein de l'échantillon .....	57

### Figures :

Figure 1: Valeur diagnostique du test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé profond selon la prévalence de la COVID-19 au sein de la population dont est issu le patient .....	34
Figure 2: Flow Chart.....	46
Figure 3: Histogramme de la répartition des âges de la population de l'étude.....	47
Figure 4: Régression logistique multivariée .....	52
Figure 5: Courbe ROC, présentation des valeurs seuils en fonction de leur sensibilité et spécificité .....	54
Figure 6: Valeur diagnostique du score en fonction de la valeur seuil déterminer selon la méthode de Youden .....	55
Figure 7: Courbe ROC avec l'air sous la courbe déterminer selon la méthode Youden.....	81
Figure 8: Matrice de corrélation des symptômes.....	82

### **III. Introduction**

#### **A. Émergence d'un nouveau coronavirus**

##### **1. Pandémie mondiale**

Le virus SARS-CoV 2 est le troisième coronavirus humain HCoV à être responsable d'une menace sanitaire mondiale. Il a été isolé en janvier 2020 chez des patients de la ville chinoise de Wuhan. Ce virus est responsable de la maladie de la COVID-19 et peut provoquer une pneumonie virale sévère. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie le 11 mars 2020 (1).

##### **2. Historique des coronavirus humains**

Les coronavirus humains (HCoV) sont des virus à ARN simple brin. Ils sont à l'origine d'épidémies, ces virus sont issus d'animaux qui au moyen de modifications entre différentes espèces finissent par contaminer le genre humain (2).

Les premières identifications remontent aux années 1960. Elles sont classées en trois groupes « classiques », « nouveaux » et « émergents ».

Les HCoV dits « classiques » et « nouveaux » ne sont responsables que d'infections respiratoires hautes, peu sévères dans la population générale mais peuvent cependant entraîner des formes plus graves notamment chez les enfants, les personnes âgées ou les personnes immunodéprimées. Ils ont une circulation hivernale et font partie des diagnostics biologiques de routine. Ils sont à différencier des HCoV dits émergents.

Les HCoV dits « émergents » sont eux responsables de pathologies pulmonaires plus sévères. Le SARS-CoV 2 en fait partie, ainsi que le SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus) et le MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome coronavirus). Ils sont les seuls HCoV à être responsables de syndrome de détresse respiratoire aigu ou SDRA (3).

Le SARS-CoV a provoqué une pandémie qui a débuté dans le sud de la Chine de novembre 2002 à juin 2003. Il s'est propagé dans 32 pays, avec plusieurs milliers de personnes infectées (8098), une mortalité globale de 9% et de plus de 50% chez les personnes de plus de 60 ans (4).

Le MERS-CoV, quant à lui, a été identifié en septembre 2012 en Arabie-Saoudite. Il aurait circulé en Arabie-Saoudite et dans les pays du Moyen-Orient jusqu'en mars 2016, il aurait

contaminé plus de 2519 personnes dans 26 pays différents et serait responsables de 866 cas mortels (soit un taux de mortalité aux alentours de 35%) selon l’OMS (2).

### **3. Le virus SARS-CoV 2**

#### (1) Origines supposées

Le virus SARS-CoV 2 serait issu d’une série de mutations entre différentes espèces de mammifères vivant en contact les uns avec les autres. Le premier hôte serait une chauve-souris, puis la transmission aurait alors eu lieu vers d’autres hôtes intermédiaires comme le pangolin. Actuellement tous les hôtes intermédiaires ne sont pas connus. C’est l’ensemble de ces mutations inter-espèces qui aurait permis la contamination vers l’homme (5).

L’autre hypothèse serait que le virus circulerait depuis plusieurs années chez l’Homme et qu’une mutation récente ait augmenté sa virulence et sa contagiosité. (6)

#### (2) Caractéristiques du virus et mode de contamination

Le SARS-CoV2 est un virus à ARN simple brin enveloppé, il utilise son génome pour coder une protéine unique, qui est ensuite modifiée par l’hôte. Il code également des protéines virales nécessaires à sa réplication (7).

Le virus se transmet essentiellement par l’émission de gouttelettes respiratoires liquides chargées en particules virales lorsqu’une personne infectée tousse, éternue, par contact de la main à la bouche ou de la main à l’œil ainsi que par le contact avec des surfaces dures contaminées selon le même principe (8).

Les aérosols contenant des particules responsables de l’infection restent viables jusqu’à 3 heures dans l’air (9). Ces particules peuvent également survivre sur des surfaces inertes telles que l’acier inoxydable et le plastique (72h), le carton (24h) et le cuivre (4h).

#### (3) Émergence de nouveaux variants

Au cours de la pandémie des variants du virus SARS-CoV 2 ont fait leur apparition. Ces variants étaient des souches différentes du virus dans leur génome et étaient causées par l’apparition de mutations lors de la réplication du virus (10).

Ces mutations seraient ensuite sélectionnées naturellement, leur conférant ainsi un avantage au niveau de la réplication virale, de la transmission ou de l'évasion de l'immunité. Les virus dont le génome a été modifié devenaient prévalent.

Les mutations du SARS-CoV 2 étaient nombreuses et leur majorité ne présentait pas de caractéristique inquiétante, cependant plusieurs variants ont attirés l'attention des communautés scientifiques (6) :

- Le « variant britannique » (B.1.1.7), plus contagieux ;
- Les variants « sud-africain » (B.1.351) et « brésilien » (P.1), moins sensibles à l'immunité acquise ;
- Le variant « indien » (B.1.617), plus contagieux et moins sensible à l'immunité acquise ;
- Le variant « breton » (B.1.616), plus difficile à détecter avec les méthodes diagnostiques courantes.

#### **4. Données épidémiologiques**

##### [\(1\) Crise sanitaire mondiale](#)

La propagation rapide du virus à l'ensemble des continents a obligé les différents gouvernements mondiaux à mettre en place des mesures de restriction sanitaires propres à chacun des pays : confinement strict, port du masque, fermeture des commerces, restaurants, interdiction des rassemblements ...

Ces différentes mesures de restriction étaient prises en fonction de l'évolution des chiffres épidémiologiques.

##### [\(2\) Bilan en Normandie et en France après la première vague](#)

La fin du premier confinement en France a eu lieu le 11 mai et correspond à la fin de la première vague épidémique causée par la COVID-19, période de l'étude.

Le bilan au 14 mai 2020 publié par Santé Publique France (11) faisait état de 140 227 cas contaminés par le Sars-Cov-2 confirmés, 96 979 hospitalisations, et 26 991 décès en lien avec la COVID-19 dont 17 003 à l'hôpital.

En Normandie, au 14 mai 2020 (12), le nombre de cas atteints par le Sars-Cov-2 confirmés était aux alentours des 6 000, le nombre d'hospitalisations pour la COVID-19 représentait 2%

du nombre des hospitalisations sur le plan national soit un peu moins de 2 000 patients hospitalisés. On dénombrait un total d'environ 600 décès liés à la COVID-19, dont 387 à l'hôpital.

### (3) Bilan français et mondial en mai 2021

Cette nouvelle pandémie causée par le SARS-CoV 2 a un impact plus important sur le nombre de personnes contaminées que les précédentes épidémies liées à des coronavirus humains.

En France, à la fin juillet 2021, le bilan épidémiologique dénombrait une contamination de plus de 6 millions de patients et un total de plus de 110 000 décès (13).

A la même période le bilan mondial faisait état de plus de cent-quatre-vingt millions de patients contaminés et plus de trois millions cinq cent mille de décès (14).

## **B. La maladie de la COVID-19**

### **1. Facteurs démographiques des populations contaminées**

La COVID-19 touche toutes les catégories d'âges de patients avec une médiane d'âges aux alentours des 50 ans (15)(16). Les manifestations cliniques et la gravité de la maladie de la COVID-19 diffèrent selon l'âge des patients. Les patients de plus de 60 ans ayant des comorbidités sont plus à risque de contracter une forme grave (17).

Une méta-analyse (18) montrait que les patients de plus de 60 ans avaient 4,82 fois plus de chance de contracter une forme sévère que les patients plus jeunes (IC95% [2,83-8,24]). Dans la même étude les résultats retrouvaient que les hommes avaient un risque 1,47 fois plus élevé que les femmes (IC95% [1,21-1,79]).

Les patients de moins de 50 ans et les enfants contractaient en majorité des formes bénignes voire asymptomatiques de la maladie (19)(20).

### **2. Comorbidités et risque de forme grave**

Les comorbidités liées au risque de contracter une forme grave de la COVID-19 les plus communes étaient l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète (21).

Une étude chinoise (22) ajoutait la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les pathologies cardiovasculaires et les pathologies vasculaires cérébrales.

Une méta-analyse comparant des cas de formes graves de la COVID-19 à des formes bénignes a permis le calcul du risque relatif (RR) de présenter une forme grave de la maladie en fonction des comorbidités les plus fréquentes (23). Chez les patients hypertendus, le risque relatif était de 2,15 (IC95% [1,64-2,81]  $p < 0,00$ ), il était de 2,56 pour les patients diabétiques (IC95% [1,50-4,39]  $p = 0,005$ ), de 4,09 pour ceux atteints par une pathologie cardiaque (IC95% [2,45-6,84]  $p < 0,001$ ) et de 5,10 pour les patients atteints de BPCO (IC95% [3,08-8,45]  $p < 0,001$ ).

### 3. Caractéristiques cliniques de la maladie du COVID-19

#### (1) Symptomatologie aspécifique

Les signes cliniques sont peu spécifiques et potentiellement imputables à d'autres infections virales dont la prévalence est importante.

En France, le « réseau Sentinelles » a mis en évidence une augmentation importante du nombre de consultation pour des syndromes grippaux : fièvre de plus de 39°C, une toux sèche, une rhinorrhée et des courbatures. Cette constatation a été faite après le pic habituel de la grippe situé entre février et mars 2020 (24). Cela met en évidence la difficulté de différencier ces patients atteints de la COVID-19 de ceux atteints d'un autre virus comme la grippe.

#### (2) Symptômes cliniques

Les symptômes sont nombreux et les plus présents semblent aspécifiques. Dans une méta-analyse incluant 3600 patients atteints de la COVID-19 (25), les symptômes les plus communément retrouvés étaient la fièvre chez 83,3% de la population (IC95% [78,4-87,7]), la toux pour 60,3% des patients (IC95% [54,2-66,3]) et la fatigue chez 38% de ces patients (IC95% [29,8-46,5]).

Avec une prévalence d'environ 30%, les courbatures, les expectorations et la dyspnée faisaient également partie des symptômes les plus retrouvés.

Une méta-analyse portant sur l'analyse de 742 patients infectés par la COVID-19 (26) confirmait dans les mêmes proportions que la toux, la fièvre et la fatigue étaient les symptômes les plus retrouvés. Parmi ces patients, une proportion moins importante présentait des maux de gorge à 14% (IC95% [7,8-17]), des maux de tête 14% (IC95% [8,3-18]), de la diarrhée 8% (IC95% [4,6-11,4]), une rhinorrhée chez 7% des patients (IC95% [3-12]) et des nausées/vomissements pour 6,5% d'entre eux (IC95% [2,7-13]).

L'existence de manifestations cutanées concomitantes à une infection par le SARS-CoV 2 a également été rapportée (27) avec l'existence d'urticaire, d'éruption érythémateuse, d'exanthème et de lésions acrales à type d'engelures.

Chez les personnes âgées, la COVID-19 pouvait se manifester sous des formes plus atypiques (28), comme un état de confusion, des malaises, des chutes à répétition.

### (3) Symptômes évocateurs de la COVID-19

Dans une revue systématique de littérature sur les caractéristiques cliniques de la COVID-19 de patients consultant en soins de premiers recours publiée par la « collaboration Cochrane » (29), 4 symptômes sont qualifiés de « red flag » et pourraient augmenter la probabilité d'être contaminé par le virus Sars-CoV-2, à savoir : la fièvre, les courbatures, la fatigue et les maux de tête.

L'anosmie et l'agueusie semblaient être deux symptômes assez spécifiques de la maladie mais leur caractère subjectif et leur présence non systématique rendent complexe son interprétation. La prévalence de ces deux symptômes variait d'une étude à l'autre allant de 5 à plus de 90% (30), variation s'expliquant par la non utilisation de test objectif et le caractère auto déclaré de ce symptôme.

Au vu de la littérature, la prévalence combinée de ces symptômes pour des patients atteints par la COVID-19 se situerait plus aux alentours des 50% (31). L'anosmie/agueusie était retrouvée comme symptôme initial chez 15% des patients.

Ces deux symptômes semblaient être intéressants notamment dans les cas où une première RT-PCR s'est révélée négative. Il en résulterait une indication à tester à nouveau ces patients (32). L'association de symptômes anosmie/agueusie obtient une sensibilité de 42% et une spécificité de 95% concernant le diagnostic de la COVID-19 chez des patients ne présentant pas d'antécédent ORL (33).

### (4) Nécessité d'une confirmation biologique

Ces constatations ne permettaient pas d'établir un diagnostic de la COVID-19 uniquement avec les données cliniques d'un patient. La diversité des symptômes et l'importance d'un isolement des personnes atteintes par le virus obligeaient les praticiens à obtenir une confirmation biologique du diagnostic clinique potentiel, ainsi que le type de variant concerné en cas de résultat positif.

## C. Dépistage de la COVID-19

### 1. Test de dépistage

Un test de dépistage permet de faire un tri au sein d'une population pour différencier les personnes probablement porteuses d'une maladie de celles qui ne le sont probablement pas. Dans son guide sur les programmes de dépistage (34), l'OMS rappelle les 10 principes énoncés par Wilson et Jungner permettant de déterminer si un test est justifié et s'il permet d'améliorer une problématique de santé publique. Le tableau 1 suivant fait le parallèle avec la COVID-19.

<b>Les 10 principes de Wilson et Jungner</b>	<b>Leur application à la COVID-19</b>
1. La maladie doit représenter un important problème de santé publique	La COVID-19 est une problématique majeure de santé publique
2. Il doit exister un traitement accepté pour les patients ayant une maladie reconnue	Il n'existe pas de traitement de la maladie mais son identification est indispensable pour l'isolation des personnes infectées, la limitation de la propagation du virus, et la prise en charge des personnes nécessitant une hospitalisation
3. Les équipements de diagnostic et de traitement doivent être disponibles	Les tests de diagnostic de la COVID-19 sont disponibles et facile d'accès
4. Il doit exister une phase latente ou symptomatique précoce reconnaissable	Il permet de repérer la maladie à des stades précoces ainsi que chez des patients asymptomatiques
5. Il doit exister un test ou un examen approprié	Il existe plusieurs tests diagnostiques pour la COVID-19
6. Le test doit être acceptable pour la population	L'acceptabilité du test est bonne
7. L'histoire naturelle de la maladie, notamment son développement du stade latent à celui de la maladie déclarée, doit être correctement connue	L'histoire naturelle de la maladie est connue et son évolution est de mieux en mieux comprise
8. Il doit exister une politique convenue spécifiant qui sont les patients à traiter	Il permet de repérer le virus rapidement et de surveiller les personnes à risque de forme grave
9. Le coût de la recherche des cas (qui inclut un diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré, en termes de possibles dépenses pour les soins médicaux dans leur ensemble.	Sur ce point le coût lié à la COVID-19 est difficile à estimer, de nouvelles découvertes sont faites chaque jour et l'existence de formes dites longues complexifient son analyse
10. La recherche des cas doit être un processus continu et non une opération conduite « une fois pour toutes »	La recherche des cas est quotidienne depuis le début de l'épidémie

*Tableau 1: Les principes de Wilson et Jungner appliqués à la maladie de la COVID-19*

## 2. La stratégie de dépistage actuelle et les tests disponibles

### (1) La stratégie

Le dépistage de la COVID-19 vise à repérer et isoler le plus rapidement possible les personnes malades et les personnes contacts pour éviter la propagation du virus (35).

La stratégie de dépistage s'adresse :

- Aux personnes symptomatiques, on parle de test diagnostique.
- Aux personnes asymptomatiques, on parle de test de dépistage. Il est réalisé pour les personnes ayant été en contact avec une personne malade confirmée, appelé le « contact tracing ». Il peut aussi être réalisé dans le cadre d'un dépistage de masse sur des populations à risque.

Afin de faciliter le « contact tracing », le gouvernement français a mis en place une application *TousAntiCovid* (36), qui permet de repérer les contacts à risque et de prévenir ses utilisateurs lorsqu'un test de dépistage est nécessaire.

La RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) par le prélèvement nasopharyngé profond n'avait pas fait l'unanimité au sein de la population générale, jugée parfois trop invasive notamment pour les enfants, les personnes âgées, les personnes atteintes de pathologies psychiatriques, les patients aux antécédents de déviation de la cloison nasale.

### (2) Les tests disponibles

Au début de l'épidémie seul le test virologique par le test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé profond existait et permettait le diagnostic de la COVID-19 dans sa phase symptomatique (37), jusqu'en novembre 2020 et l'apparition des tests antigéniques (38).

En mai 2021, les tests virologiques disponibles étaient au nombre de 5 et sont présentés dans le tableau suivant (39) (40).

Type de test	Sites de prélèvement	Principale Indication	Résultats
<b>RT-PCR</b>	Nasopharyngé profond	Symptômes de moins de 7 jours	Quelques heures
<b>RT-PCR</b>	Oropharyngé profond	Contre-indication à la voie nasopharyngée profonde	Quelques heures
<b>RT-PCR</b>	Salivaire	Jeunes enfants	Quelques heures
<b>Antigénique</b>	Nasopharyngé profond	Symptômes de moins de 4 jours et personnes de moins de 65 ans	Moins de 30 minutes
<b>Antigénique</b>	Autotest nasal peu profond	Asymptomatiques de plus de 15 ans	Moins de 30 minutes

Tableau 2: Présentation des différents tests virologiques

La RT-PCR par prélèvement nasopharyngé profond était le test de référence et le test le plus fiable (39).

L'ensemble de ces tests s'intégrait parfaitement à la stratégie de dépistage, cependant les tests antigéniques positifs nécessitaient une confirmation par un test RT-PCR pour identifier s'il s'agissait d'un variant.

Il existait également les tests sérologiques sur prélèvement sanguin permettant de connaître le statut immunitaire du patient contre la COVID-19, classiquement il ne sera prescrit qu'à partir du 14<sup>ème</sup> jour du début des symptômes (41).

### 3. Test diagnostique de référence

#### (1) La technique

Le diagnostic de la maladie de la COVID-19 se fait par la réalisation d'un test par RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé profond.

Le test vise à mettre en évidence l'ARN du virus par une méthode d'amplification génique réalisée en laboratoire de biologie médicale. Cela permet la conversion de l'ARN viral en ADN, il sera ensuite traduit par une enzyme, l'ADN polymérase qui recrée synthétiquement

un fragment du virus. Ce cycle est répété plusieurs fois avec un doublement des fragments d'ADN à chaque cycle (42).

Il s'agit du test « gold standard » pour le diagnostic de la COVID-19 (43).

## (2) Indications

Pour les personnes symptomatiques, le test RT-PCR par prélèvement nasopharyngé profond est réalisée dans les 7 premiers jours suivants l'apparition symptômes (44).

Pour les personnes asymptomatiques et contact de personnes confirmées comme positives au SARS-CoV 2, la RT-PCR est réalisé 7 jours après la guérison clinique et la sortie d'isolement du cas contact (à J17) si celui-ci était un cas contact au domicile, ou 7 jours après le dernier contact avec la personne positive pour les contacts hors domicile.

Le test diagnostique est également utilisé dans les dépistages collectifs organisés au sein de population ciblée ou lorsqu'il existe une forte suspicion de circulation active du virus (45).

## (3) Sensibilité et spécificité du test par RT-PCR

La HAS a mis en place des critères très stricts permettant la validation de ces tests, ceux-ci doivent présenter une sensibilité d'au moins 80% et une spécificité d'au moins 99% (46).

Une revue systématique de littérature, comparant le test par RT-PCR au scanner thoracique (47), confirme la bonne spécificité de 99%, mais avec une sensibilité qui varie entre 57% et 88%.

La sensibilité du test décroît plus on s'éloigne de la date de début des symptômes. Dans les 5 premiers jours, elle est la plus forte avec 90%, entre le 6<sup>ème</sup> jour et le 8<sup>ème</sup> jour elle passe de 84% à 76%, au-delà du 18<sup>ème</sup> jour la sensibilité diminue sous les 50%, de plus elle peut rester positive au-delà du 20<sup>ème</sup> et jusqu'au 40<sup>ème</sup> jour (48).

La sensibilité du test varie aussi en fonction du type et de la qualité du prélèvement (49), le nasopharynx était plus sensible que l'oropharynx. Le stade et la gravité de la maladie font également augmenter sa sensibilité.

#### (4) Valeur diagnostique du test par RT-PCR nasopharyngé

La valeur diagnostique du test RT-PCR varie en fonction de la prévalence de la maladie. En appliquant les données recueillies dans la littérature concernant la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé et en utilisant les données épidémiologiques au cours de la première vague (50)(51), avec un taux de positivité de 30 % pour la France et 17% pour la Normandie, les résultats sont exposés dans la *Figure 1*.

##### Prévalence 17 %

	Malades (100)	Non Malades (488)
PCR +	57-88	5
PCR -	22-43	483

Spécificité	99 %
Sensibilité	57-88 %
VPP	92,1-94,7 %
VPN	91,8-97,6 %

##### Prévalence 30 %

	Malades (100)	Non Malades (233)
PCR +	57-88	2
PCR -	22-43	231

Spécificité	99 %
Sensibilité	57-88 %
VPP	96-97,4 %
VPN	84,3-95 %

*Figure 1: Valeur diagnostique du test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé profond selon la prévalence de la COVID-19 au sein de la population dont est issu le patient*

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

La valeur diagnostique du test par RT-PCR est bonne. Sa valeur prédictive positive (VPP) ou proportion de cas malades parmi les RT-PCR positives reste élevée. Sa valeur prédictive négative (VPN), ou proportion de cas non malades parmi les RT-PCR négatives, diminue plus la prévalence est importante.

En fonction de la probabilité pré-test (ou prévalence), les résultats sont à interpréter avec précaution, plus elle augmente plus le nombre de faux négatifs est important. Un patient présentant des signes cliniques évocateurs et un résultat négatif doit être surveillé et la réalisation d'un second prélèvement est à envisager dans les 48-72 heures suivant la première RT-PCR (52).

## **D. La COVID-19 en soins de premiers recours**

### **1. Rôle du médecin généraliste**

Les médecins généralistes sont en première ligne en ce qui concerne le diagnostic, l'information, la prévention et l'organisation des soins auprès des patients pendant cette crise sanitaire. Ils sont également indispensables dans le suivi des patients contaminés par le SARS-CoV 2 traités en ambulatoire, ces mêmes patients ayant une confiance plus importante dans leur médecin de famille (53).

### **2. Identification des patients à risque en médecine générale**

En médecine générale le praticien doit repérer d'emblée les patients à risque de forme grave de la COVID-19. Ces patients sont, selon l'avis d'avril 2020 de l'HCSP (Haut Conseil de la Santé publique) (54) :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus (même si les personnes âgées de 50 ans à 65 ans doivent être surveillées de façon plus rapprochée) ;
- Les personnes avec antécédents cardiovasculaires : HTA compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- Les diabétiques, non équilibrés ou présentant des complications ;
- Les personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale (BPCO, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment) ;
- Les patients ayant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- Les malades atteints de cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- Les personnes présentant une obésité ((IMC) > 30 kgm<sup>-2</sup>) ;
- Les patients qui présentent une immunodépression : médicamenteuse, par une infection VIH non contrôlée ou avec CD4<200 mm<sup>3</sup>, à la suite d'une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, causée par une hémopathie maligne en cours de traitement ;
- Les patients atteints de cirrhose au moins au stade B du score de Child Pugh ;
- Les patientes enceintes, au troisième trimestre de la grossesse.

Cet avis de l'HCSP s'appuyait sur les données publiées par Santé Publique France ainsi que par plusieurs méta-analyses anglaises et américaines dont les niveaux de preuve étaient intermédiaires et faibles.

Le repérage de ces patients était primordial dans la prise en charge en ambulatoire, permettant au praticien de surveiller avec une attention toute particulière ces patients à risque de forme grave, par téléconsultation ou consultation ainsi que dans la sensibilisation du patient au signe de gravité (55).

### **3. Intérêt d'un score utilisable en soins de premier recours**

L'infection par le SARS-CoV 2 présentait des caractéristiques cliniques multiples et touchait toutes les populations, rendant difficile son identification sur la simple clinique.

L'étude réalisée avait pour objectif la création d'un score de probabilité clinique de la COVID-19 afin d'aider la pratique médicale quotidienne du médecin généraliste, pour déterminer si un patient présentant une symptomatologie clinique aspécifique faisant évoquer un syndrome viral, devait effectuer ou non une RT-PCR pour confirmer le diagnostic de la maladie COVID-19.

Ce score permettrait une analyse simplifiée des patients consultant en médecine de ville.

### **4. Enjeux du score de probabilité clinique**

Le score de probabilité peut se révéler très utile, puisqu'au cours de la crise sanitaire les praticiens avaient rencontré des difficultés au niveau des délais de réalisation de ces RT-PCR et dans l'obtention de leurs résultats, avec parfois des tensions au niveau de la disponibilité de ces tests dans les laboratoires et à l'hôpital.

Le score permettra une identification des patients potentiellement contaminés par le virus SARS-CoV 2 et ainsi de cibler les populations nécessitant la réalisation d'un test diagnostique.

L'utilisation de ce score s'intégrera dans la pratique quotidienne des médecins généralistes et la facilitera en évitant une réalisation systématique d'un test par RT-PCR.

L'objectif principal de ce travail de thèse est la construction d'un score de probabilité clinique de la maladie COVID-19 à destination des médecins généralistes dans le but d'orienter ces praticiens pour la prescription d'un test RT-PCR de confirmation d'une contamination par le virus SARS-CoV 2.

Pour cela nous étudierons une population de patients suspects de la COVID-19 ayant consulté dans les centres COVID de Seine-Maritime au cours de la première vague en période printanière et estivale.

## **IV. Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective multicentrique.

### **A. Population et période**

La population étudiée concerne les patients ayant consulté dans les centres dédiés au dépistage de la COVID-19 de Seine-Maritime dans les villes de Saint-Aubin-lès-Elbeuf, Saint-Étienne-du-Rouvray et Neufchâtel-en-Bray.

La période de consultation n'était pas la même pour les trois centres :

- Neufchâtel-en-Bray du 30/03/20 au 01/05/20 ;
- Saint-Aubin-lès-Elbeuf du 06/04/20 au 28/04/20 ;
- Saint-Étienne-du-Rouvray du 02/04/20 au 17/07/20.

Les modalités de consultation des patients dans ces centres étaient diverses :

- Patients symptomatiques adressés par un médecin traitant ou consultation spontanée,
- Patients asymptomatiques cas contact,
- Patients asymptomatiques sans notion de contact (surtout dans le centre de Saint-Étienne du Rouvray dans le cadre du dépistage de masse)

#### **1. Critères d'inclusion**

Tous les patients ayant consulté dans un centre COVID de Seine Maritime, ayant bénéficié d'une PCR COVID dont le résultat est connu, asymptomatique ou ayant déclaré ou présenté au moins un des symptômes suivants :

- Fièvre supérieure à 38°
- Anosmie
- Agueusie
- Frissons
- Céphalées
- Toux
- Dyspnée
- Courbatures
- Rhinorrhée
- Crachats

- Pharyngite
- Altération brutale de l'état général
- Anomalie à l'auscultation
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleur dans la poitrine
- Signes neurologiques
- Hypoxie avec saturation inférieure ou égale à 94%

## **2. Critères d'exclusion :**

Patients n'ayant pas bénéficié d'une PCR COVID

Patients dont le questionnaire ne contenait aucune donnée.

Patients de plus de 75 ans

Patients de moins de 2 ans

Les âges extrêmes ont été retirés de l'étude au vu de la symptomatologie aspécifique des patients de plus de 75 ans (confusion, malaises, chute)(28), et sur le fait que l'âge soit le principal facteur de risque de forme grave et de décès pour la COVID-19(56). Chez ces patients une RT-PCR sera réalisée au moindre doute.

## **B. Questionnaire et données collectées**

Au sein de ces différents centres, des professionnels de santé médicaux et paramédicaux s'occupaient de l'accueil des patients et ont recueilli des informations à l'aide d'un questionnaire préétabli qu'ils remplissaient sur le site DOQBOARD.

Les données des questionnaires remplis sur DOQBOARD ont ensuite été extraites sur le logiciel Microsoft Excel.

### **1. Questionnaire**

Les données recueillies pour chaque patient étaient :

- Les données à l'accueil du patient au centre COVID :
  - La date de début des symptômes
  - La question « Comment vous sentez-vous ? (de 0 « je ne me sens pas bien du tout » à 10 « je me sens en pleine forme »)
  - Le contexte de prélèvement, cette donnée ne concernait que les patients de Saint-Etienne du Rouvray et n'a pas été systématiquement remplie, rendant impossible son utilisation
  
- Les données collectées concernant les facteurs de risque médicaux :
  - Âge > 70 ans
  - Asthme non contrôlé ou sévère
  - BPCO
  - Insuffisance respiratoire sous oxygène
  - Insuffisance cardiaque
  - Insuffisance rénale
  - AVC, coronaropathie
  - HTA
  - Immunodépression (antécédent de greffe, cancer en cours de traitement)
  - Obésité
  - Diabète
  - Prise de corticoïdes au long cours
  - Cirrhose
  - Grossesse (différencier 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre)

- Autre, pour cette donnée le personnel en charge du remplissage des questionnaires pouvait la remplir en note libre, nous avons fait le choix de ne pas utiliser cette donnée
  - Aucun facteur de risque
- Les données collectées concernant les Facteurs de risque socio-environnementaux :
    - Isolement
    - Troubles cognitifs et/ou psychiatriques
    - Absence de moyen de communication
    - Aucun facteur de risque
- Les données collectées lors de l'évaluation paramédicale :
    - Température
    - Saturation
    - Frissons : intenses/modérés/non
    - Céphalées : intenses/modérés/non
    - Courbatures : intenses/modérés/non
    - Toux : oui/non
    - Crachats sales : oui/non
    - Rhinorrhée : oui/non
    - Maux de gorge : oui/non
    - Anosmie : oui/non
    - Agueusie : oui/non
    - Douleur dans la poitrine : oui/non
    - Dyspnée : Effort léger/effort intense/non
    - Dyspnée de repos : oui/non
    - Chiffre obtenu en comptant de 1 à 10 à haute voix sans reprendre sa respiration
    - Vomissement : oui/non
    - Diarrhée : oui/non
  - Les données collectées lors de l'évaluation médicale :
    - Somnolence, altération de la conscience, confusion : oui/non

- Altération brutale de l'état général : oui/non
- Auscultation anormale : oui/non ; si oui : préciser
- Les données collectées sur les décisions prises au décours de la consultation :
  - Traitement symptomatique seul (paracétamol) : oui/non
  - Autre traitement prescrit : préciser
  - Arrêt de travail : oui/non
  - Nécessité d'une nouvelle consultation précoce (avant J6) : oui/non
  - Hospitalisation : oui/non

Les personnels médicaux et paramédicaux remplissaient ces questionnaires le jour de la consultation. Si les patients consultaient à nouveau entre J2 et J5, les données cliniques étaient à nouveau recueillies.

Enfin les patients étaient rappelés entre le J6 et J7 pour connaître l'évolution de la symptomatologie et évaluer la nécessité d'une expertise médicale.

## **2. Choix des variables**

Pour la construction de notre score de probabilité clinique d'aide à la prescription d'une RT-PCR en cabinet de ville nous avons dû faire des choix dans les variables utilisées en nous appuyant sur les données de la littérature. Nous avons sélectionné les variables les plus communément retrouvées pour la COVID-19 (57)(58) :

- Dyspnée de repos
- Toux comprenant la toux grasse, sèche
- Crachats
- Anosmie et agueusie, données fusionnées pour ne faire qu'une seule variable
- Température
- Rhinorrhée
- Céphalées
- Courbatures

La variable fatigue n'a pas pu être intégrée au modèle, en effet dans les données récoltées celle qui correspondait le mieux à cette variable était la réponse à la question « comment vous sentez-vous de 0 à 10 ? », les réponses étant difficilement interprétables nous avons fait le choix de ne pas la sélectionner.

Les symptômes gastro-intestinaux n'étant pas spécifiques de la COVID-19 (29) et présents en faible proportion dans les méta-analyses (18) nous avons fait le choix de ne pas inclure la variable dans notre modèle.

### **3. Gestion des données manquantes**

Lorsque la colonne « Antécédents » n'était pas remplie, le parti pris a été de considérer que le patient n'en avait pas. La même méthode a été utilisée pour les variables manquantes dans le reste des dossiers des patients sélectionnés, en considérant les données manquantes comme inexistantes chez les patients. Le délai de prise en charge depuis le début des symptômes n'a pas pu être utilisé, car sa qualité de recueil était trop faible.

Les anomalies à l'auscultation n'étaient pas remplies pour tous les patients, de plus elles étaient exprimées sous la forme de commentaire donc non utilisable dans l'établissement du score. L'altération brutale de l'état général n'était retrouvée chez aucun des patients de l'étude et la présence de signe neurologique chez un seul des patients de l'étude, ces variables n'ont pas été utilisées.

Concernant la SpO<sub>2</sub>, la qualité de recueil était très médiocre, en effet la variable n'a pas été remplie pour un nombre important de dossiers, il a été décidé de ne pas l'utiliser dans l'établissement de notre score.

La différenciation des patients asymptomatiques cas contact des patients asymptomatiques sans notion de contact n'était pas possible. Le questionnaire n'a pas été correctement rempli pour la donnée « contexte de prélèvement »

## C. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel RStudio.

Un modèle multivarié de Poisson a été utilisé, en effet, le nombre d'évènements à savoir une RT-PCR positive au SARS-CoV 2 étant rare, il était plus adapté.

Un terrain prédisposant à des symptômes respiratoires ou d'essoufflements a été aussi inclus (Insuffisance respiratoire chronique (BPCO), Insuffisance cardiaque, asthme non contrôlé).

Il a été admis que ces patients présentaient une susceptibilité à avoir une toux et une dyspnée de repos plus importante qu'en population générale, ils seront donc pénalisés au niveau de la construction du score.

Une méthode de pénalisation des coefficients appelée LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) a été utilisée dans le but de sélectionner les variables qui semblent les plus prédictives du statut de positivité au SARS-CoV 2 dans notre échantillon.

Le lambda a été choisi par validation croisée (graine aléatoire 2020).

Les coefficients ont été transformés en scores. Une courbe ROC avec une valeur seuil calculée selon la méthode de Youden a été réalisée (maximisation de la somme de la sensibilité et la spécificité). Le principe de la courbe ROC est d'utiliser la probabilité d'avoir une PCR positive au SARS-CoV 2 grâce au modèle de Poisson pénalisé.

Les valeurs seuils définies permettront de prendre une décision en fonction de la probabilité d'être atteint par la COVID-19.

Par ailleurs, les résultats du modèle multivarié saturé sont aussi présentés avec une régression logistique et une régression de Poisson sans pénalisation pour permettre une autre exploitation éventuelle.

## **V. Résultats**

### **A. Description de la population**

La population totale est représentée par 710 patients, parmi eux 34 patients ont eu une RT-PCR positive au SARS-CoV 2 soit 4,8% de l'échantillon.

La population initiale de l'ensemble des données collectées sur les 3 centres COVID était de 2207.

Trois cent dix-huit patients ont été exclus car ils n'avaient pas bénéficié d'un prélèvement par PCR.

Mille quatre-vingt-treize patients ont été exclus, leurs questionnaires n'avaient pas été remplis.

Cinquante-neuf patients ont été exclus sur nos critères d'âge compris entre 2 ans et 75 ans.

Quarante-trois patients avaient plus de 75 ans.

Les patients de moins de 2 ans étaient au nombre de 16, et leurs questionnaires étaient vides pour 13 d'entre eux.

Enfin 1 résultat de PCR était manquant.

La population finale de notre étude est de 710 patients.

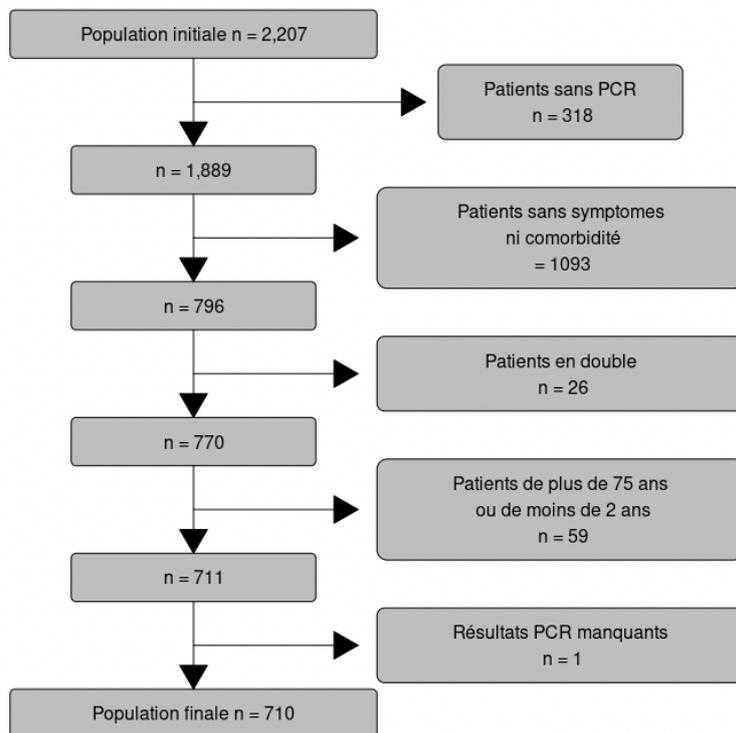
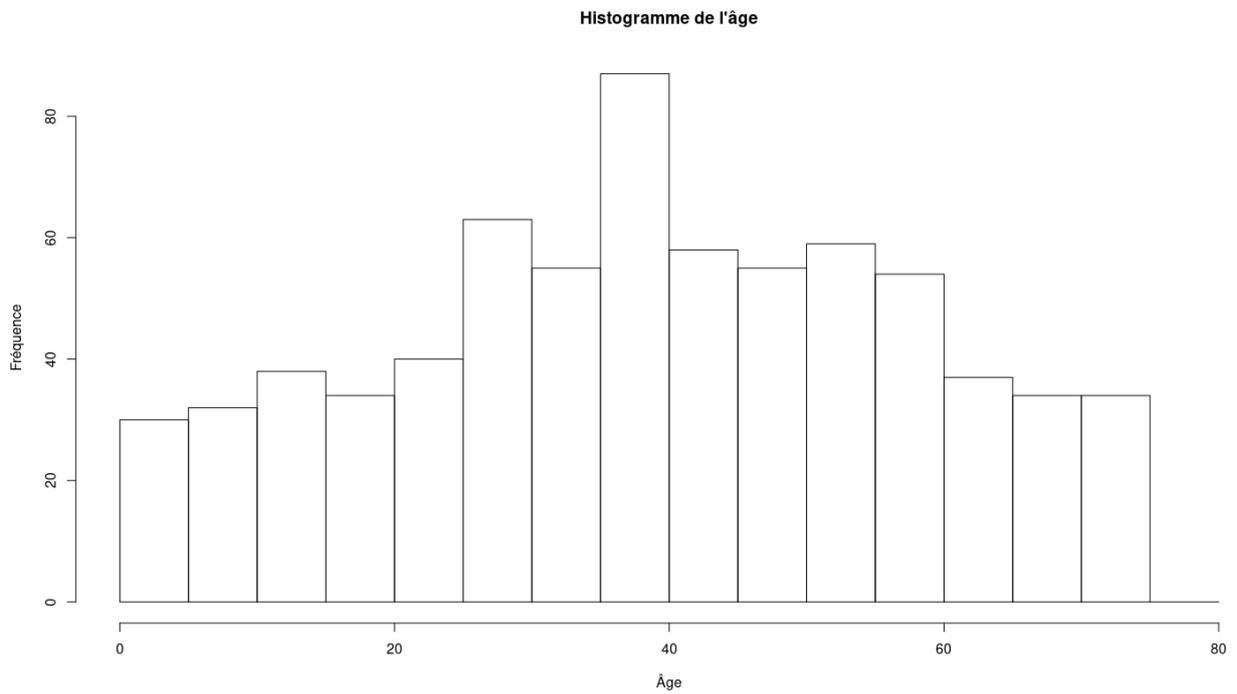


Figure 2: Flow Chart



*Figure 3: Histogramme de la répartition des âges de la population de l'étude*

Au sein de la population le sex-ratio était de 0,66.

Les hommes représentaient 39,6% (n=281) de la population totale.

La répartition des âges était homogène, avec une médiane des âges de 39 ans.

<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>
<b>Antécédent, comorbidités</b>	
<b>AVC, coronaropathie</b>	10 (1.4)
<b>HTA</b>	76 (10.7)
<b>Insuffisance rénale</b>	1 (0.1)
<b>Obésité</b>	30 (4.2)
<b>Diabète</b>	39 (5.5)
<b>Cirrhose</b>	0
<b>FR</b>	37 (5.2)
<b>BPCO</b>	10 (1.4)
<b>Asthme non contrôlé ou sévère</b>	24 (3.4)
<b>Insuffisance respiratoire sous O2</b>	1 (0.1)
<b>Insuffisance cardiaque</b>	3 (0.4)
<b>Symptômes cliniques</b>	
<b>Fièvre</b>	147 (20.7)
<b>Frissons</b>	312 (43.9)
<b>Céphalées</b>	262 (36.9)
<b>Courbatures</b>	310 (43.7)
<b>Toux</b>	267 (37.6)
<b>Crachats</b>	62 (8.7)
<b>Rhinorrhée</b>	212 (29.9)
<b>Pharyngite</b>	208 (29.3)
<b>Anosmie</b>	46 (6.5)
<b>Agueusie</b>	49 (6.9)
<b>Dyspnée</b>	30 (4.2)
<b>Vomissement</b>	38 (5,4)
<b>Diarrhée</b>	140 (19,7)
<b>RT-PCR +</b>	34 (5)

Tableau 3: Description de la population (n=710)

FR : Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, Insuffisance cardiaque, asthme non contrôlé

Deux cent neuf patients (29,4%) présentaient au moins un facteur de risque. Les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (n=76, 10,7%), le diabète (n=39, 5,5%), l'obésité (n=30, 4,2%) et l'asthme non contrôlé ou sévère (n=24, 3,4%).

Deux cent quatre patients étaient asymptomatiques (28,7%).

En ce qui concerne les symptômes cliniques de ces 710 patients, 20,7%(n=147) avaient de la fièvre (>38°C), 43,9%(n=312) ont décrit une symptomatologie de frissons lors de leur interrogatoire. Les céphalées étaient présentes pour 36,9% (n=262) des patients, 43,7%(n=310) se plaignaient de la présence de courbatures.

La toux était retrouvée chez 37,6%(n=267) des patients, et 8,7%(n=62) de la population décrivait la présence de crachats sales. La rhinorrhée et la pharyngite étaient présentes respectivement chez 29,9%(n=212) et 29,3%(n=208) des patients de notre étude.

L'anosmie et l'agueusie, deux symptômes considérés comme assez spécifiques de la COVID-19, étaient peu représentés sur notre échantillon, 6,5% (n=46) avaient déclaré ressentir une anosmie et 6,9% (n=49) une agueusie.

L'essoufflement au repos a été décrit par 30 patients soit 4,2% de notre population totale.

Sur les 34 patients dont le résultat de la RT-PCR était positif au SARS-CoV 2, 50% (n=17) d'entre eux présentaient de la fièvre, 56% (n=19) avaient ressenti des frissons. Les céphalées étaient retrouvées chez 71% (n=24) des patients avec un diagnostic biologique confirmé, les courbatures pour 59% (n=20) d'entre eux. La toux était présente chez 79% (n=27) des patients atteints par la COVID-19. La rhinorrhée et la pharyngite étaient présentes respectivement chez 56% (n=19) et 41% (n=14) des patients. L'anosmie était retrouvée chez 24% (n=8) patients et l'agueusie pour 32% (n=11) des patients. Enfin la dyspnée concernait 9% (n=3) des patients dont la RT-PCR était positive.

	RT-PCR -		RT-PCR +		Population totale	
	Présent (n ;%)	Absent (n ;%)	Présent (n ;%)	Absent (n ;%)	Présent (n ;%)	Absent (n ;%)
<b>AVC, coronaropathie</b>	8 (1,1)	668 (94.1)	2(0,3)	32(4.5)	10 (1.4)	700 (98.6)
<b>HTA</b>	71 (10)	605 (85,2)	5(0,7)	29(4.1)	76 (10.7)	634 (89.3)
<b>Insuffisance rénale</b>	1 (0,1)	675 (95.1)	0(0)	34(4,8)	1 (0.1)	709 (99.9)
<b>Obésité</b>	26 (3.7)	650 (91.5)	4(0,6)	30(4.2)	30 (4.2)	680 (95.8)
<b>Diabète</b>	26 (3,6)	639 (90)	2(0,3)	32(4.5)	39 (5.5)	671 (94.5)
<b>Cirrhose</b>	0 (0)	676 (95.2)	0(0)	34(4.8)	0(0)	710 (100)
<b>FR</b>	35 (4.9)	641 (90.3)	2(0,3)	32(4.5)	37 (5.2)	673 (94.8)
<b>Fièvre</b>	130 (18,3)	546 (76,9)	17 (2,4)	17 (2,4)	147 (20.7)	563 (79.3)
<b>Frissons</b>	293 (41,3)	383 (53,9)	19 (2,7)	15 (2,1)	312 (43.9)	398 (56.1)
<b>Céphalées</b>	238 (33,5)	438 (61,7)	24 (3,4)	10 (1,4)	262 (36.9)	448 (63.1)
<b>Courbatures</b>	290 (40,8)	386 (54,4)	20 (2,8)	14 (2)	310 (43.7)	400 (56.3)
<b>Toux</b>	240 (33,8)	436 (61,4)	27 (3,8)	7 (1)	267 (37.6)	443 (62.4)
<b>Crachats</b>	58 (8,2)	618 (87)	4 (0,6)	30 (4.2)	62 (8.7)	648 (91.3)
<b>Rhinorrhée</b>	193 (27,2)	483 (68)	19 (2,7)	15 (2,1)	212 (29.9)	498 (70.1)
<b>Pharyngite</b>	194 (27,3)	482 (67,8)	14 (2,7)	20 (2,8)	208 (29.3)	502 (70.7)
<b>Anosmie</b>	38 (5,4)	638 (89,9)	8 (1,1)	26 (3,7)	46 (6.5)	664 (93.5)
<b>Agueusie</b>	38 (5,4)	638 (89,9)	11 (1,5)	23 (3,2)	49 (6.9)	661 (93.1)
<b>Dyspnée</b>	27 (3,8)	649 (91,4)	3 (0,4)	31 (4,4)	30 (4.2)	680 (95.8)
<b>Vomissement</b>	37 (5,2)	639 (90)	1 (0,1)	33 (4,6)	38 (5,4)	672 (95)
<b>Diarrhée</b>	132 (18,6)	544 (76,6)	8 (1,1)	26 (3,7)	140 (19,7)	570 (80,3)

*Tableau 4: Description de l'ensemble de la population en fonction du résultat par RT-PCR*

FR : Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, Insuffisance cardiaque, asthme non contrôlé

**B. Informations préliminaires sur le risque d'être atteint par la COVID-19 :**

Tout d'abord il est intéressant d'avoir une idée globale du risque d'être atteint par la COVID-19 chez les patients asymptomatiques ainsi que chez les patients symptomatiques avec les caractéristiques cliniques sélectionnées :

- Si le patient est asymptomatique, il a une probabilité de 1.5% d'être atteint par la COVID-19 (IC95% [0.3%- 4.2%])
- Si le patient est symptomatique, il a une probabilité de 6.1% d'être atteint par la COVID-19 (IC 95% [4.2%-8.6%]), soit un risque relatif de 4.07 (IC95% [1.5 -17]).

### C. Régression logistique multivariée

Pour la variable anosmie/agueusie, la régression logistique retrouve un odd ratio (OR) à 3,01 (IC95% [1,23-7,03],  $p=0,012$ ). Au sein de l'échantillon, les patients présentant une anosmie/agueusie ont une association significative avec le fait d'être testé positif au SARS-CoV 2.

Parmi les autres variables présentant une association significative avec un résultat positif à la PCR SARS-CoV 2, on retrouvait la fièvre (OR=2,68, IC95% [1,23-5,65]  $p=0,012$ ), la toux (OR=4,38, IC95% [1,77-12,00])  $p=0,002$  et les céphalées (OR=3,03, IC95% [1,32-7,44]  $p=0,011$ ).

En ce qui concerne la variable FR qui réunit le terrain prédisposant à présenter des symptômes respiratoires l'odd ratio est de 0,32 (IC95% [0,04-1,38]  $p=0,177$ ). Cela s'apparente à un facteur protecteur diminuant l'association entre le fait de présenter une des pathologies regroupées sous le nom de FR et d'être atteint par la COVID-19.

Au sein de la population de l'étude, il n'y avait pas d'association significative entre la dyspnée, la rhinorrhée et les courbatures et le fait d'être testé positif au SARS-CoV 2.

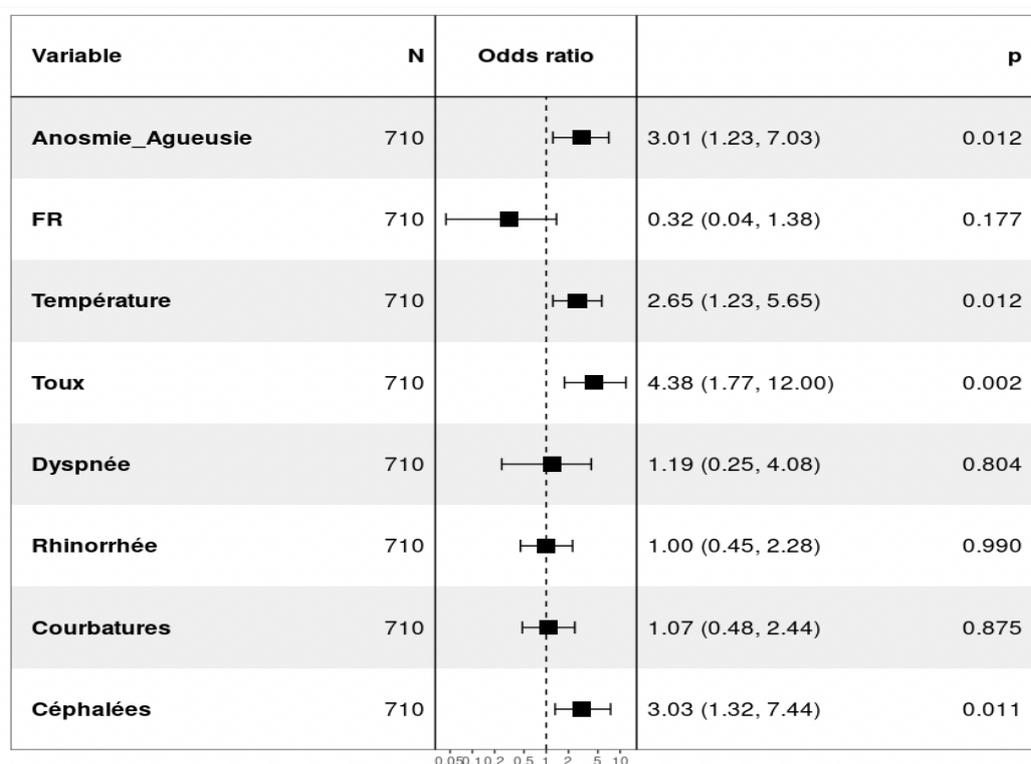


Figure 4: Régression logistique multivariée

FR : Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, Insuffisance cardiaque, asthme non contrôlé

## D. Régression de poisson

### 1. Régression de poisson multivariée

La régression de poisson multivariée est utilisée sur l'échantillon car la probabilité de l'évènement « avoir une PCR positive au SARS-CoV 2 » est faible au sein de l'échantillon (4,8% PCR positive soit 34 PCR), c'est un évènement rare.

Comme avec la régression logistique la toux est la variable avec l'association la plus forte d'être testé positif à la COVID-19 avec un risque relatif (RR) de 3,96 (IC95% [1,65-10,6]) devant les céphalées (RR=2,69, IC95% [1,2-6,3]), l'anosmie/agueusie (RR=2,50, IC95% [1,1-5,35]) et la température (RR=2,33, (IC95% [1,14-4,73])).

La variable FR peut être une nouvelle fois considérée comme un facteur protecteur du modèle. En réalité elle ne l'est pas, elle nous permet de limiter les symptômes préexistants chez les patients présentant un des antécédents déjà cité, son risque relatif est de 0,38 (IC95% [0,06-1,4]).

Enfin les 3 variables restantes du modèle, la dyspnée, la rhinorrhée et les courbatures n'ont pas montré d'association significative avec la probabilité d'être atteint par la COVID-19.

	Risque Relatif (RR)	RR après pénalisation
(Intercept)	0.008	0,01
Anosmie, agueusie	2.50 (1.1 ;5.35)	2,16
FR	0.38 (0.06 ;1.4)	0,86
Température	2.33 (1.14 ;4.73)	1,86
Toux	3.96 (1.65 ;10.6)	2,77
Dyspnée	1.19 (0.27 ;3.6)	1,00
Rhinorrhée	0.99 (0.47 ;2.16)	1,00
Courbatures	1.06 (0.5 ;2.3)	1,00
Céphalées	2.70 (1.2 ;6.3)	2,01

Tableau 5: Régression de Poisson multivariée avant et après pénalisation

FR : Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, Insuffisance cardiaque, asthme non contrôlé

## 2. Régression de poisson après pénalisation (LASSO + validation croisée)

Afin de faciliter la construction du score, il a été pénalisé avec la méthode LASSO.

Les risques relatifs obtenus sont affichés dans le *Tableau 5*.

Les variables avec « Dyspnée », « Rhinorrhée » et « Courbatures » associées à un coefficient 1,00 ne sont pas utilisés pour la construction du modèle.

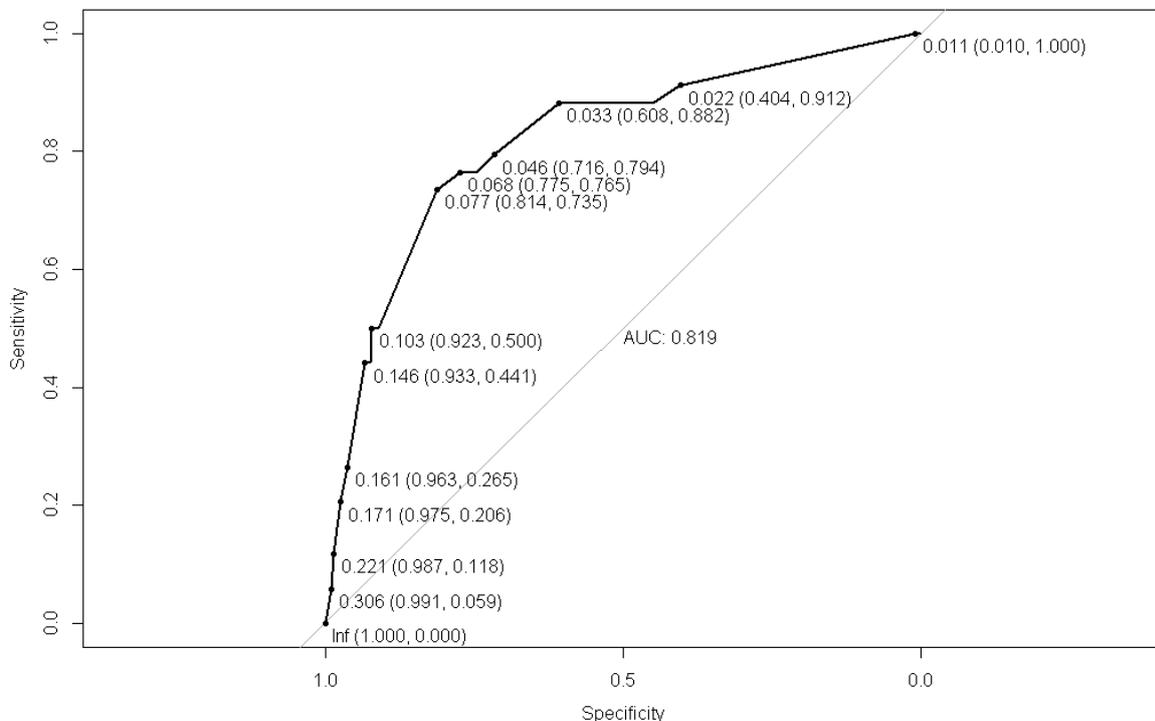
### E. Valeur diagnostique

#### 1. Courbe ROC

Les différents points présentés sur la *Figure 5* sont les différentes valeurs seuils calculées par le modèle avec leurs sensibilité et spécificité correspondantes.

Selon la méthode de Youden, le point correspondant à la valeur seuil de notre modèle qui a la meilleure sensibilité et spécificité est 0,077, cela signifie que la probabilité d'avoir une PCR positive au SARS-CoV 2 et donc d'être atteint par la COVID-19 est de 7,7 %.

Ce point est représenté par la valeur 0,077 pour notre score, et correspond à une sensibilité de 73,5% associée à une spécificité de 81,4%.



*Figure 5: Courbe ROC, présentation des valeurs seuils en fonction de leur sensibilité et spécificité*

## 2. Matrice de confusion

La matrice de confusion présentée correspond à la maximisation de la sensibilité et de la spécificité selon la méthode de Youden.

La prévalence de la COVID-19 au sein de l'échantillon est de 4,8%, correspondant au diagnostic confirmé par une RT-PCR positive au SARS-CoV 2.

La VPP qui en résulte est de 16,6%, soit un taux de faux positif à 84,4%.

Les faux positifs sont au nombre de 126 patients. Dans le modèle, cela signifie que ces patients ont obtenu une valeur seuil supérieur à 7,7%, mais que dans le recueil des données leurs RT-PCR étaient négatives.

La VPN est de 98,4%, ce qui donne un taux de faux négatif à 1,6%. Les faux négatifs sont représentés par les 9 patients n'ayant pas atteints la valeur seuil (7,7%) dans notre modèle. Ils avaient une RT-PCR positive dans le recueil.

	RT-PCR+	RT-PCR-
Valeur seuil atteinte (0,077)	25	126
Valeur seuil non atteinte	9	550

Sensibilité	73,5%
Spécificité	81,4%
VPP	16,6%
VPN	98,4%

Figure 6: Valeur diagnostique du score en fonction de la valeur seuil déterminée selon la méthode de Youden

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

Le résultat de la sensibilité pour la valeur seuil déterminée selon la méthode de Youden avait un intervalle de confiance IC95% (73,5 [55,6-87,1]).

### **3. Performances de dépistage des différents seuils**

Les différents points présentés sur la figure 3 présentent les différentes valeurs seuils et la sensibilité et spécificité correspondantes.

En pratique la spécificité de la RT-PCR recherchant le SARS-CoV 2 est de 99% (47), la valeur seuil correspondante est 0,306 soit une probabilité de 30,6% d'être atteint par la COVID-19 au sein du modèle. La sensibilité correspondante à ce seuil était de 5,9%. La VPP associée était de 24,8% soit un taux de faux positifs de 75,2%. La VPN était de 95% soit un taux de faux négatifs de 6%.

Une valeur seuil de 3,3% permettait d'augmenter la sensibilité à 88%, correspondant à une spécificité de 61%. La VPP était alors de 10,1 % soit un taux de faux positif de 89,9%, associée à une VPN de 99% soit un taux de faux négatifs à moins de 1%.

## F. Probabilité d'être atteint par la COVID-19 dans le modèle

La construction du modèle a permis le calcul de la probabilité d'être atteint par la COVID-19 en fonction des caractéristiques cliniques des patients de l'échantillon. Les résultats sont présentés dans le *Tableau 6*

<b>Profil du patient</b>	<b>Probabilité d'être atteint par la COVID-19 dans le modèle</b>
Asymptomatique et FR	1%
Asymptomatique	1,3%
Température et FR	1,9%
Température	2,5%
FR, Toux, Température	2,7%
Toux	3,8%
Température et Céphalées	5,3%
FR, Toux, Température ou Anosmie/agueusie et Température	5,8%
FR, Toux et Céphalées	6%
Anosmie/agueusie et Céphalées	6%
FR, Toux et Anosmie/agueusie	6,5%
Toux et Température	7,5%
Toux et Maux de tête	8,1%
Toux et Anosmie/agueusie	8,4%
FR, Température, Céphalées et Anosmie/agueusie	8,9%
Température, Céphalées et anosmie/agueusie	12%
FR, Toux, Température et Céphalées	12%
FR, Toux, Céphalées et Anosmie/agueusie	13,5%
Toux, Température et Céphalées	15,7%
Anosmie/agueusie, Température et Toux	16,3%
Toux, Céphalées et Anosmie/agueusie	18%
FR, Toux, Céphalées, Anosmie/agueusie et Température	26%
Toux, Céphalées, Anosmie/agueusie et Température	35%

*Tableau 6: Caractéristiques cliniques des patients associées à la probabilité d'être atteint par la COVID-19 au sein de l'échantillon*

## **VI. Discussion**

### **A. Résultats de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était la construction d'un score de probabilité clinique de la maladie COVID-19 à destination des médecins généralistes. Ce score avait pour but d'orienter les praticiens pour la prescription d'une RT-PCR face à des patients présentant des symptômes de virose respiratoire, afin de sélectionner ceux présentant la probabilité la plus forte d'être contaminés par le SARS-CoV 2.

La construction de ce score s'est appuyée sur les symptômes cliniques suivants : l'anosmie/agueusie, la température, la toux, et les céphalées. Une variable FR regroupant des antécédents de pathologies respiratoires (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, BPCO et asthme non contrôlé) prédisposant à une symptomatologie de virose respiratoire avait également été intégrée, ces patients ont été pénalisés dans le score.

Les différentes combinaisons de ces symptômes permettaient d'exprimer des résultats sous la forme de pourcentages présentés dans le *Tableau 6*.

La décision de la réalisation ou non d'une RT-PCR était faite en fonction de la valeur seuil choisie dans la *Figure 5* représentant la courbe ROC.

La sensibilité et la spécificité du score variaient avec la valeur seuil. Le point correspondant à la maximisation de ces deux données (selon la méthode de Youden) correspondait à une valeur seuil de 7,7% au sein de notre modèle.

La sensibilité était de 73,5% et la spécificité de 81,4%. Une combinaison de symptômes avec une probabilité supérieure à 7,7% posait l'indication de la réalisation d'une RT-PCR. Le taux de faux positifs était de 84,4% et le taux de faux négatifs de 1,6%.

Concernant la décision de la réalisation d'une RT-PCR, la valeur seuil de 3,3% permettait d'augmenter la sensibilité au sein du modèle à 88% mais diminuait la spécificité à 61%. Plus de patients étaient donc sélectionnés, avec un taux de faux positifs de 89,9% et un taux de faux négatifs à moins de 1%.

La probabilité la plus forte d'être atteint par la COVID-19 dans le modèle était de 35%, elle correspondait à la combinaison des symptômes suivants : la toux, les céphalées, l'anosmie/agueusie et la température. La même combinaison de symptômes associée à la variable FR retrouvait une probabilité de 26% au sein du score. L'association toux et température représentait une probabilité de 7,5% d'être contaminé par le SARS-CoV 2.

Un patient qui présentait des céphalées, de la toux et une anosmie/agueusie avait une probabilité de 18% d'être atteint par la COVID-19. Si un patient présentait de la toux, de la température et des céphalées le modèle retrouvait une probabilité de 15,7%.

La maladie de la COVID-19 présente des signes cliniques aspécifiques et la construction de ce modèle a montré que leurs analyses même ne permettaient pas de donner un diagnostic de certitude. Les complications peuvent être graves avec notamment des hospitalisations en réanimation et un taux de mortalité brut aux alentours de 3 à 4% (59), son identification est donc importante afin de contrôler sa propagation.

Le score de probabilité clinique sélectionne les patients chez qui la réalisation d'une RT-PCR paraît justifiée, la valeur seuil à choisir est importante.

L'enjeu étant de ne pas oublier un patient potentiellement contaminé par le virus. La stratégie de dépistage actuelle pour les personnes symptomatiques indique la réalisation systématique d'un test de dépistage (40).

## **B. Population de l'étude**

### **1. Données démographiques**

La population de l'étude était plus jeune que celle présentée dans trois méta-analyses s'intéressant à l'étude des signes cliniques de la COVID-19 (60)(15)(23) avec respectivement une médiane des âges de 62 ans, 49 ans et 47 ans, contre 39 ans pour notre étude.

Cette différence s'explique par le fait que ces méta-analyses présentaient des populations hospitalières qui présentaient des formes graves de la maladie de la COVID-19, alors que notre population concernait des patients consultant en soins de premier recours.

Le sex-ratio de notre population était également différent de ceux présentés dans les différentes études, il était de 0,66 avec une proportion d'hommes de 39,6% (n=281).

Dans la littérature on retrouvait plutôt une majorité d'hommes dans les différentes méta-analyses (58)(25) respectivement 56,9% et 56,5%. Une étude brésilienne portant sur des patients de soins de premiers recours présentait une population majoritairement féminine avec un sex-ratio de 0,63(61). Les méta-analyses portaient sur des populations hospitalières et des formes plus graves, les hommes ayant un risque plus important de contracter des formes sévères de la maladie de la COVID-19 (18).

## **2. Comorbidités**

Au niveau des comorbidités, notre population est comparable aux populations décrites dans la littérature que ce soit pour des populations hospitalières (62) ou de premier recours (63).

L'HTA est la comorbidité majoritaire dans les populations hospitalières 38% et 28,8% en médecine de ville. Les pathologies cardiovasculaires chroniques représentaient 17,5% contre 16% pour les populations de soins de premiers recours. Le diabète était retrouvé à 22% en hospitalier et 13,2% pour les soins de premiers recours. Les pathologies respiratoires chroniques correspondaient à 14,2% des patients à l'hôpital et 7% des patients de ville. Les pathologies cérébro-vasculaire étaient présentes à hauteur de 15,5%.

La comorbidité majoritaire de notre population était l'HTA (10,7%), puis le diabète (5,5%), les pathologies respiratoires chroniques (5,2%) et les pathologies cérébro-vasculaires et les coronaropathies (1,4%).

Notre population comprenait 4,2% de patients obèses ce qui paraît peu par rapport aux données de l'Inserm en France en population générale avec 17% des adultes (64). Une étude britannique (63) retrouvait une proportion de 21% de patients obèses.

L'OMS définit l'obésité comme un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  (65), on peut penser que ce critère n'avait pas été pris en compte pendant le recueil des données de notre population, la taille et le poids des patients n'ayant pas été recueilli.

## **3. Symptômes cliniques**

Au sein de notre population les symptômes cliniques les plus retrouvés étaient les courbatures (43,7%, n=310), la toux (37,6%, n=267), les céphalées (36,9%, n=262), la rhinorrhée (29,9%, n=212) et la fièvre (20,7%, n=147).

Dans une méta-analyse s'intéressant aux données épidémiologiques de la COVID-19 (66) les symptômes les plus courants étaient la fièvre 78,8%, la toux 53,9% et le malaise 37,9%. Une autre méta-analyse chinoise (25) retrouvait également la fièvre comme symptôme le plus représenté 83,3%, la toux 60,3% la fatigue 38%, ensuite venaient les symptômes d'expectorations, de dyspnée et de courbatures qui dans l'ensemble étaient présents à hauteur de 30%.

La différence de proportion et de répartition au niveau des symptômes cliniques s'expliquait par notre faible taux de positivité à la RT-PCR de 4,8% (n=34), alors que dans les méta-analyses le taux de positivité était de 26,5% (25). La présence de patients à majorité

hospitalières avec des atteintes plus graves pour la maladie de la COVID-19 expliquait également cette différence.

#### **4. Population de soins primaires**

La population qui a permis la construction du score est différente des populations hospitalières, de soins secondaires et tertiaires.

Concernant les populations décrites dans les études déjà publiées au sujet de la COVID-19, on constatait qu'il existait une présence importante de comorbidités et les patients étaient dans un état souvent avancé de la maladie.

La population de l'étude est plus représentative d'une population de soins de premiers recours, dans la mesure où les patients n'ont pas été recrutés de la même manière.

La majorité des études qui sont publiées concerne des patients de soins secondaires et tertiaires recrutés au cours d'un séjour dans des hôpitaux universitaires, cette observation est appliquée dans deux grands concepts utilisés en médecine générale, celui du carré de White et Green, et celui de la loi d'inverse opportunité (67). Ces deux concepts indiquent que dans les différents systèmes de santé occidentaux, une majorité de patients qui présentent un problème de santé aigu ou chronique consultent en soins de premiers recours. Les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne sont amenés à voir un nombre important de patients à des stades précoces des différentes pathologies. L'utilisation des données récoltées par les médecins généralistes pendant cette crise sanitaire pourrait permettre une analyse plus fine de stade précoce de la maladie de la COVID-19. L'intégration de ces données au modèle préciserait les résultats que nous avons obtenus.

#### **5. Données sur des patients jeunes**

La population de l'étude intègre des données sur des patients jeunes comme le montre la *Figure 3* et la médiane des âges est de 39 ans. Ces données sont intéressantes et expliquent probablement les différences de résultats avec la littérature existante, les enfants n'y sont que très peu représentés. Ceci s'explique par le fait que les enfants développent des formes plus légères et moins symptomatiques, voire asymptomatiques de la maladie de la COVID-19 (68). Le score est utilisable en pratique sur une grande partie de la population allant de 2 à 75 ans.

### **C. Diagnostic de la maladie de la COVID-19 en fonction des symptômes**

En ce qui concerne la présence de certains symptômes et l'existence d'une association significative avec le fait d'être atteint par la COVID-19, on remarque qu'il existe une hétérogénéité de nos résultats par rapport aux données de la littérature existante.

Dans la revue systématique de littérature publiée par la collaboration Cochrane (29), les odds ratio publiés, comparés à ceux de la régression logistique de l'étude présentaient des différences et des similitudes :

- Pour la fièvre, l'article indiquait que le risque d'être atteint par la COVID-19 était 2,4 fois plus important lorsque le symptôme était présent, comparable à notre étude où le risque était multiplié par 2,7. Même constatation pour l'anosmie/agueusie le risque était multiplié par 3,5 dans la revue contre 3 dans notre étude ;
- Pour la dyspnée, l'association avec le fait d'être atteint par la COVID-19 n'était pas significative dans les deux cas, les résultats de l'article multipliaient le risque par 1,1, il était multiplié par 1,2 dans notre étude ; les courbatures étaient représentées par un odd ratio de 1,8 dans l'article contre 1,1 dans notre étude ;
- Pour la toux, on notait une différence importante dans le résultat des odds ratio, le risque d'être atteint par la COVID-19 était multiplié par 1,1 dans la revue systématique et n'était pas significatif ; dans notre étude la toux était le symptôme avec l'association la plus significative d'être contaminé par le virus et multipliait le risque par 4,4. Il existait également une différence importante en ce qui concernait les céphalées avec pour l'article un risque multiplié par 1,1, contre 3 dans notre étude.

Dans les études où la combinaison de symptômes faisant évoquer une contamination par le SARS-CoV2 était étudiée (29)(69)(70), il était difficile de conclure avec certitude sur le diagnostic de la maladie de la COVID-19, malgré des échantillons de population de taille importante. Ce constat était expliqué par la diversité des présentations cliniques de la maladie. Une des forces de notre étude est qu'elle donne une probabilité concrète de contamination par le virus et qu'elle étudie plusieurs associations de symptômes.

## **D. Développement de scores et d'outils diagnostic**

Depuis le début de la crise sanitaire, de nombreux algorithmes et logiciels ont été développés afin d'aider au diagnostic et au tri des patients atteints par la maladie de la COVID-19. Ces différents outils s'appuient sur l'intelligence artificielle (IA) (71) et n'ont pas eu d'impact sur la gestion de la pandémie.

Ces résultats décevants s'expliquent par une analyse parfois biaisée des IA, interprétant à tort des résultats comme étant en lien avec la présence d'une contamination par le virus.

Le groupe de *Driggs* a mis en évidence ce problème avec des outils diagnostiques qui étaient testés sur les mêmes bases de données avec lesquelles ils étaient construits. Ce même groupe a entraîné son modèle en mélangeant des patients scannés en position debout et allongée. Les patients allongés étant plus susceptibles d'être atteints d'une forme grave, l'IA a retenu le critère de position allongée comme facteur de gravité de la maladie (71).

Les données utilisées pour la construction de ces différents outils n'étaient pas de bonne qualité et le développement et l'utilisation de ces travaux se faisaient indépendamment les uns des autres. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a pour projet un partage de données d'urgence et une coopération plus importante entre les différents chercheurs lors de crises sanitaires internationales.

Parmi les outils d'aide au diagnostic de la COVID-19, plusieurs applications et scores ont été élaborés. L'application « *COVID-19 Diagnostic Aid APP* » (72), disponible sur Android et IOS App Store, permet d'analyser des patients asymptomatiques et des patients suspects d'être contaminés par le SARS-CoV 2 en s'appuyant sur des données biologiques de laboratoire et épidémiologiques en fonction des régions et de la contagiosité correspondante. Des scores disponibles en ligne ont également vu le jour au cours de cette crise sanitaire. Un système d'aide à l'identification précoce de la pneumonie causée par le SARS-CoV 2 se base sur l'analyse de données démographiques (âge et sexe), de signes vitaux, de symptômes cliniques et d'examen de biologie sanguine (73)(74).

Un autre outil, *COVID-19 Assistant Discrimination 2.0* (75), se base sur l'analyse de 11 paramètres biologiques et hématologiques chez des patients avec des résultats radiographiques ou des symptômes cliniques évocateurs de la COVID-19 (fièvre, toux, fatigue).

Un score d'alerte précoce *EWS COVID-19* (76) a également été développé par une équipe chinoise. Il se base sur les manifestations cliniques, les caractéristiques épidémiologiques, les

signes vitaux de base, les données de laboratoire et radiologiques. Ce score fournit une évaluation plus complète des patients.

L'ensemble de ces outils présente des biais : ils sont construits sur des données rétrospectives de patients qui n'étaient pas confirmées comme contaminés par le SARS-CoV 2 et sur des échantillons de petite taille (76). Les ensembles de données comprenant les témoins nécessaires à la vérification de la validité externe n'étaient parfois pas représentatifs de la population cible (72)(75).

Dans une revue systématique de littérature s'intéressant aux différents scores diagnostiques publiés depuis le début de la crise sanitaire (77), les auteurs indiquaient qu'une meilleure description des populations étudiées pour la construction de ces scores étaient nécessaires pour analyser la variabilité des résultats et permettre un ajustement pour une application à des cadres différents.

Le développement de scores et d'outils diagnostiques en médecine se basant sur l'intelligence artificielle est un enjeu majeur pour les années à venir.

La collaboration entre les équipes médicales et les équipes travaillant sur les logiciels informatiques est primordiale. Ce travail de thèse a été réalisé dans cette optique.

## **E. Limites de l'étude**

### **1. Modification de la stratégie de dépistage**

Au vu de la stratégie de dépistage en mai 2021, de la disponibilité et la multiplicité des tests de dépistage qui garantissent désormais un accès facile aux tests, et des résultats rapides, le score de probabilité clinique semble aujourd'hui moins pertinent. Cependant, cette étude a permis d'identifier des associations de symptômes cliniques donnant une probabilité concrète d'être contaminé par le SARS-CoV 2. La crise sanitaire n'est toujours pas terminée et les découvertes sur la maladie de la COVID-19 sont quotidiennes. Ces évolutions constantes sont intéressantes mais nous obligent à interpréter chaque résultat avec précaution. La difficulté de la gestion de cette pandémie est expliquée par ces incertitudes.

L'hypothèse idéale était de pouvoir utiliser le score afin d'éviter la réalisation de la RT-PCR, quand la probabilité clinique d'être atteint par la COVID-19 était forte dans le modèle.

L'apparition de variants et les recommandations de réalisation de RT-PCR pour leur séquençage font que sur le plan éthique, il ne paraît pas acceptable de se passer de la réalisation d'un test diagnostique de confirmation, toutefois l'application de ce score à la pratique quotidienne pourrait permettre un isolement précoce dans les régions où les tests sont moins accessibles.

### **2. Recueil de données**

La faible prévalence de la confirmation diagnostique au sein de notre population 4,8% (n=34) diminue la puissance de nos résultats, mais il faut garder en tête que ces données ont été recueillies sur une période de confinement strict où la circulation du virus était moins importante. L'incorporation de données supplémentaires pourrait permettre une analyse plus précise des résultats.

Les données rétrospectives utilisées pour la construction de notre score étaient de qualité médiocre. Le recueil des données réalisé dans les différents centres COVID était très inégal au niveau du remplissage des questionnaires, rendant l'utilisation de certaines données importantes dans l'analyse de la maladie du COVID-19 impossible, comme la saturation de pulsée de l'hémoglobine en oxygène, la notion de contact et le délai de prise en charge depuis le début des symptômes. La création d'un questionnaire plus précis et moins exhaustif pourrait permettre un recueil de données plus efficaces et apporterait des précisions sur nos résultats.

### 3. Lieu de l'étude

L'étude est multicentrique puisque nous avons extrait les données de différents centres COVID, de Neufchâtel-en-Bray, Saint-Aubin-lès-Elbeuf et Saint-Etienne du Rouvray. Ces trois centres sont localisés en Seine-Maritime, ce qui présente un biais de sélection. Il serait intéressant d'élargir le recueil aux données des autres régions de France.

### 4. Période printanière et estivale

La période pendant laquelle l'étude a été réalisée est importante pour l'analyse et l'application des résultats. En effet selon les saisons, la circulation et la prévalence des différents virus responsables d'infections respiratoires n'est pas la même. Une étude publiée dans la revue *Annual review of Virology* en mars 2020 (78) met en évidence cette problématique à l'aide d'un schéma présentant la saisonnalité des virus responsables d'infections respiratoires dans les pays au climat tempéré dont fait partie la France.

Month	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May
Winter virus						Influenza virus						
						HCoV						
						RSV						
All-year virus	Adenovirus/HBoV											
Type-specific	PIV3	PIV1										
Spring	hMPV											
Spring/Fall	Rhinovirus											
Summer virus	Non-rhinovirus enteroviruses											

 Moriyama M, et al. 2020. *Annu. Rev. Virol.* 7:83-101

L'étude réalisée a recueilli les données des patients de mars 2020 à juillet 2020, donc après le pic de l'épidémie de grippe qui s'est terminé à la mi-février selon le bilan de la grippe 2019-2020 publié par le réseau Sentinelles (79).

Cependant lorsque l'on s'intéresse à la circulation des virus grippaux de l'année 2021 on remarque une absence exceptionnelle de celle-ci (80), de plus on note également une survenue retardée de l'épidémie de VRS (81).

Ces résultats s'expliquent en partie par le renforcement des gestes barrières mis en place pendant la période de pandémie du SARS-CoV 2.

Ces données nous permettent d'identifier que les résultats de l'étude n'auraient probablement pas été fortement impactés par la circulation des virus hivernaux.

Toutefois il faut prendre ces constatations avec précaution, en effet, la surveillance de la pandémie de la COVID-19 a pris une place importante par rapport aux autres virus, amenant peut-être à une sous-estimation de la circulation de ces derniers.

La spécificité et la sensibilité de nos résultats auraient probablement été différentes sur la période hivernale, avec une prévalence plus importante des symptômes comme la fièvre et la toux.

## **F. Contrôle de la pandémie**

### **1. La vaccination**

Ces derniers mois, les scientifiques du monde entier se sont activés afin de trouver un vaccin efficace contre le virus SARS-CoV 2.

Actuellement en France, quatre vaccins sont disponibles et ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (82), le Comirnaty de Pfizer/BioNtech, COVID-19 Moderna, COVID-19 Vaccine AstraZeneca et le COVID-19 de Janssen.

Ils s'intègrent dans la stratégie vaccinale de la France et ont prouvé leur efficacité contre les formes graves et symptomatiques dans deux études britanniques concernant le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNtech et le COVID-19 Vaccine AstraZeneca (83)(84). Des études complémentaires sont encore nécessaires notamment à cause de l'émergence de variants et de la constante mutation du virus.

Le variant Delta ou variant « indien » est en juillet 2021 le variant devenu dominant sur le territoire européen selon l'OMS (85). Il procure au virus la capacité d'augmenter la durée de l'excrétion virale du virus ce qui le rend plus transmissible et responsable de formes plus sévères de la maladie(86).

Cependant l'efficacité des vaccins face au variant Delta est reconnue, et même si elle n'est pas de 100% et qu'une contamination reste possible, les formes de la maladie sont moins sévères et la propagation est mieux contrôlée (87).

### **2. Gestes barrières et port du masque**

La poursuite des campagnes de vaccination contre la COVID-19 est primordiale.

Le maintien des mesures de gestes barrières et du port du masque, surtout dans les lieux publics fermés, restent également important dans la lutte contre le SARS-CoV 2.

La contamination et la propagation du virus étant toujours possible, cela qu'une personne soit vaccinée ou non (88) ; renforçant l'idée que la crise sanitaire n'est pas terminée et que sa durée reste inconnue.

Les mesures d'atténuation de la transmission du virus comprennent un élargissement des tests aux personnes ayant voyagé dans des zones endémiques, en contact étroit avec le virus quel que soit leur statut vaccinal. La limitation des capacités de rassemblements voire le report si la sécurité semble insuffisante (événements sportifs, manifestations, ...). Les pistes sont

nombreuses mais elles convergent tous vers la même idée, une vigilance accrue malgré l'existence des vaccins.

### **3. Conséquences de la crise sanitaire**

Les conséquences de la pandémie actuelle sont multiples (89).

D'un point de vue médical des conséquences directes étaient évidentes avec une augmentation des hospitalisations et une saturation des services de réanimation donnant lieu à des confinements successifs.

Il existe également des conséquences médicales indirectes, des retards de diagnostic face à des consultations et des interventions retardés dans de nombreux domaines, par exemple celui de l'oncologie et une augmentation de la mortalité en ce qui concerne le cancer colorectal (90). Dans le domaine de la psychiatrie et de la psychologie les patients n'ont pas eu accès à autant de consultations. De plus concernant la prescription des médicaments de ville on observait une augmentation d'environ 20% de la consommation des antidépresseurs, antipsychotiques et anxiolytiques (91).

Certains patients n'ont pas consulté leur médecin traitant ou d'autres structures de soins comme les services d'urgences par peur d'être contaminés par le virus SARS-CoV 2 (92), donnant lieu à des prise en charge en urgence vitale qui aurait pu être évitées.

Sur le plan économique, les conséquences sont inchiffrables et continuent de s'accumuler. Selon l'Insee la France a subi une diminution sur le plan de l'activité économique du pays et de son PIB (93), ainsi qu'une diminution de la consommation des ménages (94), du tourisme...

La gestion et le contrôle de la propagation de la maladie sont des enjeux mondiaux majeurs pour les mois et années à venir.

## **VII. Conclusion**

L'étude réalisée a permis de mettre en évidence la complexité que présente la COVID-19.

Les présentations cliniques sont multiples et l'étude de la combinaison des symptômes pouvant faire évoquer une contamination par le SARS-CoV 2 est complexe.

La taille de notre échantillon n'a pas permis de produire un score de probabilité clinique d'aide à la prescription d'une PCR potentiellement généralisable.

Cependant nos résultats permettent d'exprimer une probabilité concrète d'être atteint par la maladie de la COVID-19 et s'appuient sur des données de soins de premiers recours, très peu utilisées dans la littérature scientifique.

L'intégration de données supplémentaires à l'étude est nécessaire, des travaux sont en cours à ce sujet.

L'application du score pourrait s'associer à l'expertise médicale du médecin généraliste en pratique courante et pourrait permettre une analyse simplifiée de la symptomatologie des viroses respiratoires, permettant un isolement précoce des patients suspects de la maladie de la COVID-19.

La notion de patient contact avec le virus et le contexte de prélèvement s'interprétant au cas par cas, l'intégration de ces notions semblent indispensables à la création d'un score en pratique.

De plus face à une personne considérée comme à risque par les critères de l'HCSP (55) au moindre doute il paraît raisonnable de réaliser un test quel que soit le résultat dans le modèle et la valeur seuil choisie.

L'étude avait au départ été motivée par l'existence de tensions dans la réalisation du test diagnostique par PCR, avec des délais de réalisation qui pouvaient durer plusieurs jours.

L'apparition des tests antigéniques a facilité l'accès aux tests, ces tests sont rapides et ont une valeur diagnostique comparable à la PCR. Le test par PCR reste indispensable si un premier test antigénique s'avère positif.

L'existence d'un outils diagnostic s'appuyant sur les caractéristiques cliniques d'un patient reste intéressant, il permettrait aux praticiens d'orienter leur patient directement vers une PCR plutôt qu'un test antigénique. Certains patients restent réticents à toute forme de test.

La maladie de la COVID-19 est une pathologie complexe à repérer dans sa forme aiguë, de plus il existerait des formes chroniques de la pathologie encore très peu connues. Des recommandations sur leur prise en charge commencent à voir le jour (95).

## **VIII. Bibliographie**

1. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020 [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. :11.
3. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. Rev Francoph Lab. déc 2016;2016(487):25-33.
4. SPF. Syndrome respiratoire aigu sévère. L’épidémie de Sras en 2003 en France. Rapport sur la gestion épidémiologique du Sras par l’InVS [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/syndrome-respiratoire-aigu-severe.-l-epidemie-de-sras-en-2003-en-france.-rapport-sur-la-gestion-epidemiologique-du-sras-par-l-invs>
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. J Neuroimmune Pharmacol. 21 juill 2020;1-28.
6. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
7. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne [Internet]. 27 mai 2020 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.lissa.fr/fr/rep/articles/32507520>
8. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. Journal of Neuroimmune Pharmacology. :1.
9. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 [Internet]. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2020 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>
10. Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? JAMA. 9 févr 2021;325(6):529-31.

11. Point epidemiologique COVID 19 france semaine 18.pdf.
12. point se situation normandie semaine 18.pdf.
13. COVID19 point epidemiologique 29 juillet 2021 santé publique France .pdf.
14. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 29 juillet 2021]. Disponible sur: /dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061-9.
17. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 6 oct 2020;1-14.
18. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. SSRN [Internet]. 21 avr 2020 [cité 2 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366815/>
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 avr 2020;323(13):1239-42.
20. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 18 mars 2020 [cité 2 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121177/>
21. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
22. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 8 avr 2020;12(7):6049-57.
23. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101825.

24. Boëlle P-Y, Souty C, Launay T, Guerrisi C, Turbelin C, Behillil S, et al. Excess cases of influenza-like illnesses synchronous with coronavirus disease (COVID-19) epidemic, France, March 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 9 avr 2020 [cité 8 sept 2020];25(14). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160441/>
25. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. juin 2020;80(6):656-65.
26. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J. Turner R, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. oct 2020;147:104390.
27. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*. 24 nov 2020;1-12.
28. Zerah L, Baudouin É, Pépin M, Mary M, Krypciak S, Bianco C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 26 août 2020 [cité 2 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546043/>
29. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013665/full>
30. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 2020;163(1):3-11.
31. Chi H, Chiu N-C, Peng C-C, Lin C-H, Tai Y-L, Lee M-D, et al. One-Seventh of Patients with COVID-19 Had Olfactory and Gustatory Abnormalities as Their Initial Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)* [Internet]. 22 août 2020 [cité 3 juin 2021];10(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554793/>
32. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ*. 29 juin 2020;192(26):E702-7.

33. Bénézit F, Turnier PL, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 sept 2020;20(9):1014-5.
34. Programmes de dépistage. Guide succinct. OMS 2020.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf>
35. NOTE\_tests\_et\_strategies\_depistage\_vd.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2021/Note\\_Depistage/NOTE\\_tests\\_et\\_strategies\\_depistage\\_vd.pdf](https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2021/Note_Depistage/NOTE_tests_et_strategies_depistage_vd.pdf)
36. Info Coronavirus COVID-19 - Application Tousanticovid [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/tousanticovid>
37. Laëtitia LG. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 2020;11.
38. Tests antigéniques : une pratique déployée dans les pharmacies et les aéroports [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14435>
39. fu\_covid19\_quel\_test\_faire\_12\_mars\_v1.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/fu\\_covid19\\_quel\\_test\\_faire\\_12\\_mars\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/fu_covid19_quel_test_faire_12_mars_v1.pdf)
40. Info Coronavirus COVID-19 - Tester - Alerter - Protéger [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/tests-et-depistage>
41. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cité 3 juin 2021];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013652/full/fr>
42. SESSION SCIENTIFIQUE - Principe de la RT-PCR [Internet]. CHL. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/actualites/session-scientifique-principe-de-la-rt-pcr>

43. ARS\_Les tests disponibles et leurs indications\_20avril2021.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2021-05/ARS\\_Les%20tests%20disponibles%20et%20leurs%20indications\\_20avril2021.pdf](https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2021-05/ARS_Les%20tests%20disponibles%20et%20leurs%20indications_20avril2021.pdf)
44. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19. 2020;32.
45. Coronavirus Covid-19. Questions et réponses sur les tests de dépistage. [Internet]. Santé.fr. 2020 [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/coronavirus-covid-19-questions-et-reponses-sur-les-tests-de-depistage>
46. ac\_2021\_0015\_tdr\_trod\_autotest\_antigeniques\_nasal\_salivaire\_sars-cov-2.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/ac\\_2021\\_0015\\_tdr\\_trod\\_autotest\\_antigeniques\\_nasal\\_salivaire\\_sars-cov-2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/ac_2021_0015_tdr_trod_autotest_antigeniques_nasal_salivaire_sars-cov-2.pdf)
47. Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *American Journal of Roentgenology*. 15 mai 2020;215(4):834-8.
48. Miller TE, Beltran WFG, Bard AZ, Gogakos T, Anahtar MN, Astudillo MG, et al. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *The FASEB Journal*. 1 oct 2020;34(10):13877-84.
49. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* [Internet]. 19 janv 2021 [cité 4 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7839412/>
50. COVID19\_PE\_20200331 copie.pdf.
51. 20200402\_CP-point-situation-normandie.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2020-04/20200402\\_CP-point-situation-normandie.pdf](https://www.normandie.ars.sante.fr/system/files/2020-04/20200402_CP-point-situation-normandie.pdf)
52. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Buono RD, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(2):192-206.
53. Kearon J, Risdon C. The Role of Primary Care in a Pandemic: Reflections During the COVID-19 Pandemic in Canada: *Journal of Primary Care & Community Health* [Internet]. 27 sept 2020 [cité 27 oct 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150132720962871>

54. Actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics. 2020;10.
55. Covid-19 : quel suivi pour les patients Covid+ en ambulatoire ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3261052/fr/covid-19-quel-suivi-pour-les-patients-covid-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3261052/fr/covid-19-quel-suivi-pour-les-patients-covid-en-ambulatoire)
56. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19. 2020;35.
57. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 25 août 2020;324(8):782-93.
58. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. Journal of Medical Virology. 2020;92(10):1902-14.
59. Questions-réponses : similitudes et différences entre la COVID-19 et la grippe [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>
60. Martín-Sánchez FJ, del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. Eur Geriatr Med. 16 juill 2020;1-13.
61. Leal FE, Mendes-Correa MC, Buss LF, Costa SF, Bizario JCS, de Souza SRP, et al. Clinical features and natural history of the first 2073 suspected COVID-19 cases in the Corona São Caetano primary care programme: a prospective cohort study. BMJ Open [Internet]. 12 janv 2021 [cité 2 juin 2021];11(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7805372/>
62. Qiu P, Zhou Y, Wang F, Wang H, Zhang M, Pan X, et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 30 juill 2020;1-10.
63. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. The Lancet Infectious Diseases. mai 2020;S1473309920303716.
64. Obésité · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>
65. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

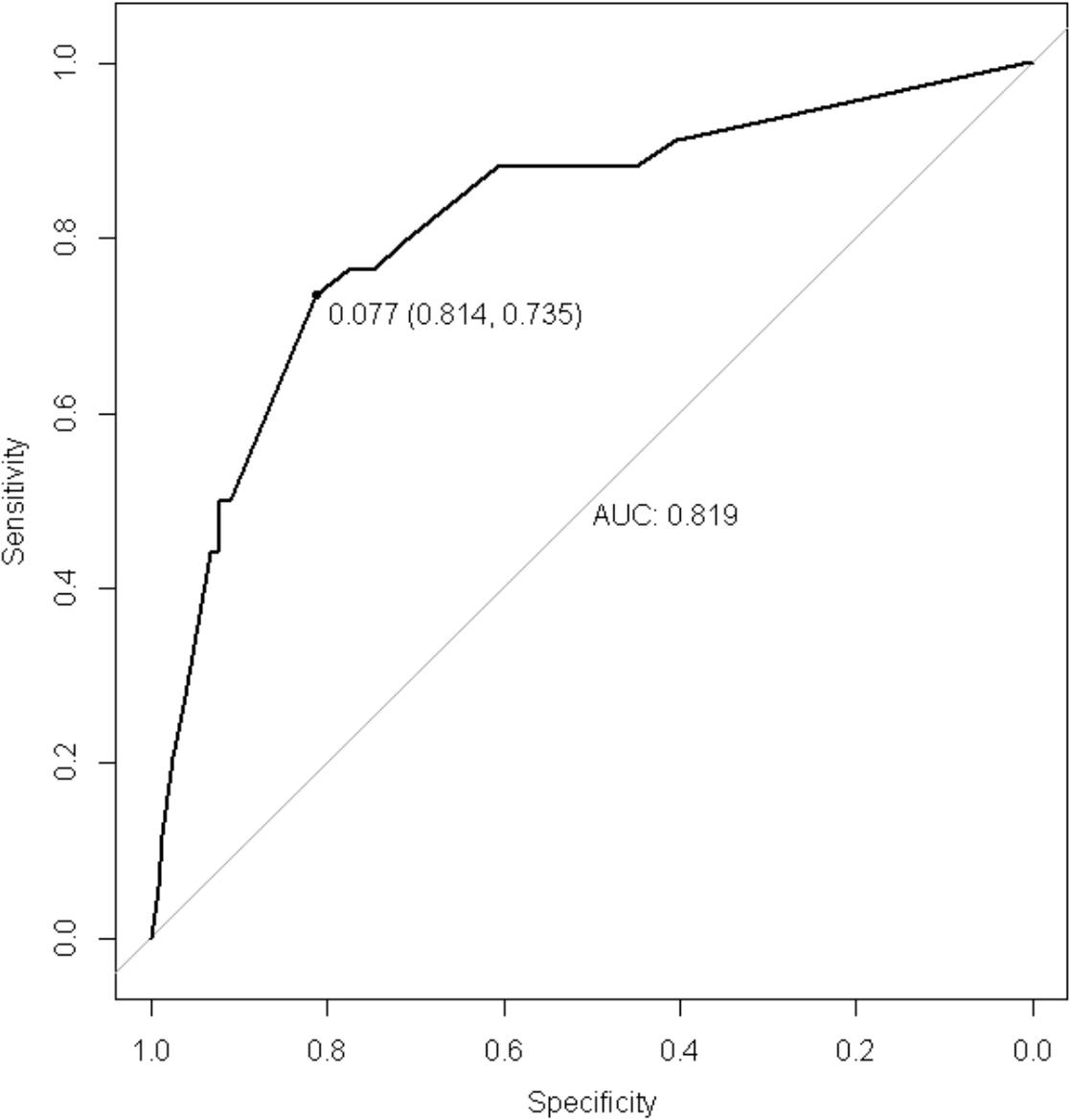
66. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes. *J Med Virol*. 13 août 2020;10.1002/jmv.26424.
67. Cadwallader-Julien Le Breton, Alain Lorenzo, Jean-Pierre Lebeau, Denis Pouchain, Le carré de White et Green et la loi d'inverse opportunité : deux concepts en soins primaires au service de la prise en charge des patients atteints de la Covid-19, *exercer* 2020;164:261-5.
68. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161491/>
69. Gilbert A, Brasseur E, Petit M, Donneau AF, Diep A, Hetzel Campbell S, et al. Immersion in an emergency department triage center during the Covid-19 outbreak: first report of the Liège University hospital experience. *Acta Clinica Belgica*. 12 juin 2020;0(0):1-7.
70. Yombi JC, De Greef J, Marsin A-S, Simon A, Rodriguez-Villalobos H, Penaloza A, et al. Symptom-based screening for COVID-19 in healthcare workers: the importance of fever. *J Hosp Infect*. juill 2020;105(3):428-9.
71. Hundreds of AI tools have been built to catch covid. None of them helped. [Internet]. MIT Technology Review. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.technologyreview.com/2021/07/30/1030329/machine-learning-ai-failed-covid-hospital-diagnosis-pandemic/>
72. Meng Z, Wang M, Song H, Guo S, Zhou Y, Li W, et al. Development and utilization of an intelligent application for aiding COVID-19 diagnosis [Internet]. 2020 mars [cité 26 août 2021] p. 2020.03.18.20035816. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20035816v1>
73. Feng C, Wang L, Chen X, Zhai Y, Zhu F, Chen H, et al. A Novel Triage Tool of Artificial Intelligence-Assisted Diagnosis Aid System for Suspected COVID-19 Pneumonia in Fever Clinics [Internet]. 2021 janv [cité 26 août 2021] p. 2020.03.19.20039099. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20039099v2>
74. COVID-19 Diagnosis Aid System [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://intensivecare.shinyapps.io/COVID19/>

75. Wu J, Zhang P, Zhang L, Meng W, Li J, Tong C, et al. Rapid and accurate identification of COVID-19 infection through machine learning based on clinical available blood test results [Internet]. 2020 avr [cité 26 août 2021] p. 2020.04.02.20051136. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20051136v1>
76. Song C-Y, Xu J, He J-Q, Lu Y-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients [Internet]. 2020 mars [cité 26 août 2021] p. 2020.03.05.20031906. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031906v1>
77. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* [Internet]. 7 avr 2020 [cité 18 juin 2020];369. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>
78. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 29 sept 2020;7(1):83-101.
79. Bilan grippe 2019-2020.pdf.
80. Bulletin grippe S15 210421 (1).pdf.
81. Bulletin hebdomadaire surveillance COVID-19 et grippe semaine 28 du 12 au 18/07/21 [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/document/5357>
82. Covid-19 : la HAS inclut le vaccin de Janssen dans la stratégie vaccinale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242869/fr/covid-19-la-has-inclut-le-vaccin-de-janssen-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242869/fr/covid-19-la-has-inclut-le-vaccin-de-janssen-dans-la-strategie-vaccinale)
83. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*. 21 juill 2021;0(0):null.
84. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 13 mai 2021;373:n1088.

85. Delta est désormais le variant dominant sur une grande partie du territoire de la Région européenne ; il faut redoubler d'efforts pour prévenir la transmission, avertissent le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe et l'ECDC [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/media-centre/sections/press-releases/2021/sars-cov-2-delta-variant-now-dominant-in-much-of-european-region-efforts-must-be-reinforced-to-prevent-transmission,-warns-who-regional-office-for-europe-and-ecdc>
86. Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Mishra S, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant emergence and vaccine breakthrough [Internet]. 2021 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-637724/v1>
87. Coronavirus infections three times lower in double vaccinated people - REACT | Imperial News | Imperial College London [Internet]. Imperial News. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.imperial.ac.uk/news/227713/coronavirus-infections-three-times-lower-double/>
88. Brown CM. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021 [cité 31 août 2021];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm>
89. Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. European Journal of Clinical Investigation. n/a(n/a):e13423.
90. Ricciardiello L, Ferrari C, Cameletti M, Gaianill F, Buttitta F, Bazzoli F, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Colorectal Cancer Screening Delay: Effect on Stage Shift and Increased Mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. juill 2021;19(7):1410-1417.e9.
91. epi-phare-rapport-6-medicaments-covid-20210527.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/27/epi-phare-rapport-6-medicaments-covid-20210527.pdf>
92. Devaux A. Les différents impacts de la COVID-19 sur l'activité des services d'urgences (Étude rétrospective dans le département de médecine d'urgences de Marseille). 11 déc 2020;83.
93. Activité économique – Point de conjoncture - février 2021 | Insee [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5020112?sommaire=5020131>
94. Consommation des ménages – Point de conjoncture - février 2021 | Insee [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5020114?sommaire=5020131>

95. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge)

**IX. Annexe**



*Figure 7: Courbe ROC avec l'air sous la courbe déterminer selon la méthode Youden*

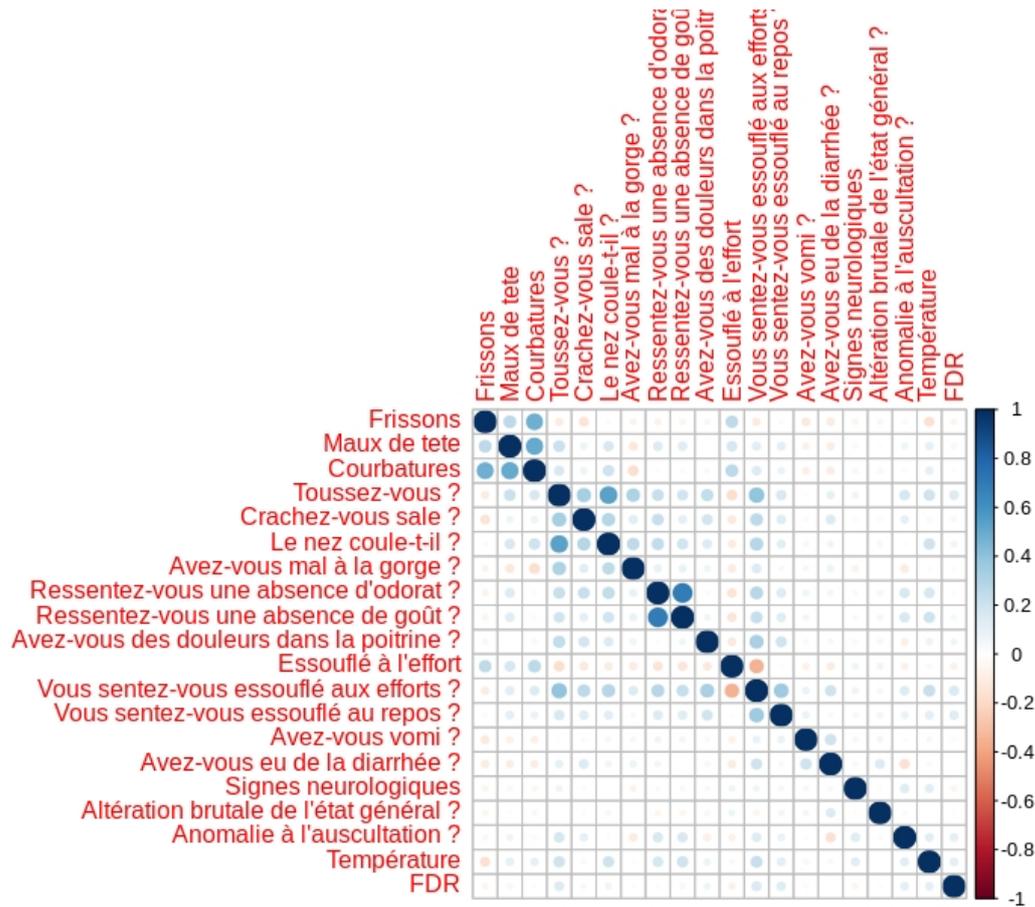


Figure 8: Matrice de corrélation des symptômes

## Résumé

**Contexte :** Le virus Sars-CoV 2 était responsable d'une pandémie à l'origine de plusieurs vagues de contaminations successives.

La maladie de la COVID-19 était difficilement identifiable en pratique. Elle était suspectée devant une symptomatologie de virose respiratoire, ainsi que d'autres symptômes aspécifiques.

L'examen complémentaire de référence pour l'identification de la maladie était la PCR par prélèvement nasopharyngé. Au cours de la crise sanitaire cet examen avait présenté des périodes de tensions en ce qui concernait son accès et l'obtention des résultats.

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la symptomatologie clinique de la maladie de la COVID-19 pour construire un score de probabilité clinique, permettant une analyse simplifiée des patients consultants en soins de santé primaires et orienter les praticiens dans la décision de prescription d'une PCR.

**Méthodologie :** Nous avons construit un score de probabilité clinique pour le diagnostic de la maladie de la COVID-19 en utilisant des données rétrospectives récoltées dans trois centres COVID de Seine-Maritime entre le 30 mars 2020 et le 17 juillet 2020.

Notre modèle s'est construit autour d'une analyse statistique utilisant une loi de Poisson multivariée pénalisée, les résultats ont été transformé en score permettant de déterminer une probabilité d'être contaminé par le SARS-CoV 2. La décision de réaliser une PCR était déterminée par des valeurs seuils choisies selon une courbe de ROC.

**Résultats :** Nous avons obtenu plusieurs combinaisons de symptômes qui ont été mis en évidence dans notre modèle, avec des probabilités allant de 1% à 35% d'être atteint par la COVID-19. Les différentes valeurs seuils déterminées présentaient des performances diagnostiques différentes inférieures à celles du test diagnostic par PCR.

**Conclusion :** Notre étude confirme la complexité de l'analyse de la symptomatologie de la COVID-19 et de la nécessité de développement d'outils diagnostiques performants utilisables en soins de premiers recours.

**Mots-clés :** COVID-19, SARS-CoV 2, Règles de décision clinique, Soins de santé primaires