
AVIS

relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19

20 avril 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel daté du 7 avril 2020. La DGS souhaite obtenir une réactualisation des critères cliniques du diagnostic du Covid-19 afin de fournir des recommandations pratiques actualisées à destination des cliniciens.

Afin de traiter des saisines relatives au Covid-19, le HCSP a réactivé le groupe de travail (GT) « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes », parmi les membres de ce GT, un sous-groupe a été chargé de travailler sur la thématique des critères cliniques de diagnostic du Covid-19 ; auquel s'est joint un membre du HCSP appartenant au collège des médecins de départements d'information médicale des centres hospitaliers universitaires. Ont été également auditionnés : un médecin ORL représentant la SFORL (société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou), un gériatre représentant la SFGG (société française de gériatrie et gérontologie), un médecin dermatologue représentant la SFD (Société française de dermatologie), un représentant de la SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation), un représentant de la SRLF (société de réanimation de langue française), un représentant de la SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française), un représentant du Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatrique,

Contexte :

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé déclarait la pandémie du Covid-19. La France est au stade 3 de l'épidémie depuis le 14/03/2020 ; la circulation du virus SARS-CoV-2 est active sur l'ensemble de territoire avec toutefois des disparités régionales importantes.

Au 19 avril 2020 :

2.347 millions de personnes ont été atteintes par la maladie dans le monde et 161 400 personnes en sont décédées.

En France, 112 606 cas ont été confirmés et 19 718 décès ont été recensés par Santé publique France. 5744 cas de Covid-19 grave sont hospitalisés en réanimation.

L'évolution de la pandémie et l'observation des malades atteints de Covid-19 pris en charge en Europe et en France ont permis la mise en évidence, outre les symptômes respiratoires classiques, d'une symptomatologie pouvant être atypique avec des manifestations de type agueusie ou anosmie, des signes digestifs, dermatologiques et neurologiques, parfois sans fièvre, chez les personnes âgées.

Le HCSP a pris en compte :

- Les données relatives aux manifestations cliniques évocatrices du diagnostic de Covid-19 figurant dans ses avis précédents.
- Les données récentes de la littérature scientifique relative aux signes cliniques extra respiratoires du Covid-19.
- Les auditions réalisées.

Les pathologies ou situations de santé associées au risque de forme grave de Covid-19 ont été listées dans les avis des 14 et 31 mars [1, 2] et ne seront pas abordées dans cet avis.

1. Rappel des signes cliniques initialement listés comme évocateurs de Covid-19

Les signes cliniques rapportés au début de l'épidémie comme évocateurs de Covid-19 ont été listés dans les précédents avis du HCSP [3-5].

Les signes classiques d'infection respiratoire (**fièvre, toux, dyspnée**) sont les plus fréquemment cités dans les publications qui, dans leur grande majorité, concernent des patients hospitalisés. Ce sont d'ailleurs les signes initialement listés comme évocateurs de Covid-19 et comme indication à rechercher le virus SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé ou des voies aériennes inférieures (1-5).

Les autres symptômes, moins fréquemment décrits dans ces séries, sont, par ordre de fréquence [5] :

- myalgies ;
- céphalées ;
- maux de gorge ;
- signes ORL, dont congestion nasale et rhinorrhée mais aussi anosmie et/ou agueusie ;
- signes digestifs : nausées, vomissements, anorexie, diarrhée ;
- douleurs thoraciques, rares ;
- chez les personnes âgées, souvent au premier plan, symptomatologie digestive (notamment diarrhée) inconstamment fébrile ; malaises et état confusionnel.

2. Signes cliniques extra-respiratoires

2.1 Etats des lieux

Les connaissances relatives à la cinétique de la charge virale SARS-CoV-2 au cours de l'infection, et aux signes cliniques (notamment précoces) évocateurs de Covid-19 sont primordiales pour adapter les stratégies de contrôle et de limitation de l'épidémie.

La charge virale SARS-COV-2 dans les prélèvements nasopharyngés et des voies aériennes inférieures est maximale au début de l'infection [6]. Plusieurs études précisent la fréquence des signes extra-respiratoires survenant notamment en tout début d'infection, avant l'apparition des signes respiratoires, ainsi que celle des formes cliniques non ou peu fébriles, sans ou avec peu de signes respiratoires.

Une étude récente a évalué la fréquence de ces symptômes précoces chez 48 professionnels de santé, dont 77% de femmes, avec Covid-19 confirmé dans l'état de Washington. Parmi ces soignants, 77% étaient directement en contact avec des patients. Huit d'entre eux ont présenté des symptômes initiaux autres que fièvre, toux, dyspnée et maux de gorge : il s'agissait de myalgies, frissons, rhinite et malaise, observés dans 2 cas sur 8 et de céphalées, dysphonie et douleurs abdominales dans 1 cas sur 8. Parmi 7 de ces 8 professionnels de santé ayant rapporté à un moment ou à un autre de l'évolution du Covid-19, un des signes

actuellement listés comme une indication à la recherche de SARS-CoV2 par PCR sur prélèvement nasopharyngé (fièvre, toux, dyspnée ou maux de gorge) le délai médian entre les premiers symptômes et le prélèvement pour recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR était de 2 jours (extrêmes : 1-7 jours). Les auteurs concluent que l'inclusion de myalgies et de frissons dans les indications à un prélèvement à visée diagnostique de Covid-19 permet d'augmenter le taux de détection de l'infection de 83% à 90%, avec, par conséquent, 10% des infections encore non détectées en début d'évolution au lieu de 17% avec les critères initiaux [7].

La valeur diagnostique d'une anosmie brutale sans rhinite associée et d'une agueusie/dysgueusie, associées ou non, ont fait l'objet d'alertes du Conseil national professionnel d'ORL, de sociétés savantes d'ORL dans d'autres pays européens [8] et de la Direction générale de la santé [9]

L'attention a également été attirée sur la fréquence de signes cutanés dans la population générale atteinte depuis le début de l'épidémie de Covid-19, sur celle de symptômes digestifs au cours de Covid-19 confirmé, précédant parfois les signes respiratoires ou restant isolés, et sur les symptômes associés au diagnostic virologique d'infection à SARS-CoV-2 chez les personnes âgées. Les signes d'infection à SARS-CoV-2 en population pédiatrique restent mal connus et font l'objet d'un point particulier dans cet avis.

2.2 Données disponibles en population générale en Europe

2.2.1 Réseau Sentinelles

Depuis le 17 mars 2020, les médecins participant à la surveillance virologique des infections respiratoires du réseau Sentinelles (257 médecins généralistes et 76 pédiatres) sont invités à réaliser un prélèvement nasopharyngé chaque semaine sur un échantillon de leurs patients. Cet échantillon est constitué du premier patient âgé de moins de 65 ans de la semaine et du premier patient âgé de plus de 65 ans de la semaine (pour les médecins généralistes) se présentant au cabinet du médecin avec une infection respiratoire aiguë et acceptant le prélèvement [10].

La définition de cas retenue pour une infection respiratoire aiguë est la suivante : présence d'une fièvre (ou sensation de fièvre) et de signes respiratoires (toux, essoufflement ou sensation d'oppression thoracique).

Les prélèvements nasopharyngés sont réceptionnés et analysés par le Centre national de référence des infections respiratoires (Institut Pasteur à Paris et Hospices civils à Lyon), ainsi que par le laboratoire de virologie de l'Université de Corse. La présence de SARS-CoV-2 est recherchée par RT-PCR.

Entre le 17 mars 2020 et le 14 avril 2020, 356 prélèvements ont été réceptionnés par les laboratoires. Parmi eux, 55 (15%) étaient positifs au SARS-CoV-2. Les descriptions des 356 patients prélevés et des 55 patients dont le prélèvement a été testé positif au SARS-CoV-2 sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Description des patients avec une infection respiratoire aiguë prélevés par les médecins Sentinelles et testés pour la présence de SARS-CoV-2, 17/03/2020 au 14/04/2020, France.

	Tous prélèvements (N=356)	Prélèvements positifs au SARS-CoV-2 (N=55)
Semaine du prélèvement		
202012	146 (41%)	22 (40%)
202013	126 (35%)	25 (45%)
202014	72 (20%)	6 (11%)
202015	12 (3%)	2 (4%)
Âge		
< 15 ans	74 (21%)	1 (2%)
15 - 64 ans	215 (60%)	37 (67%)
>= 65 ans	67 (19%)	17 (31%)
Sexe		
Féminin	206 (58%)	30 (55%)
Masculin	150 (42%)	25 (45%)
Comorbidités		
<i>Données manquantes</i>	9	4
Au moins une comorbidité	98 (28%)	21 (41%)
Obésité	6 (2%)	4 (7%)
Diabète	15 (4%)	7 (13%)
Maladie cardiovasculaire	35 (10%)	8 (15%)
Maladie respiratoire	36 (10%)	4 (7%)
Immunodépression	8 (2%)	2 (4%)
Symptômes		
Toux	316 (89%)	52 (95%)
Fièvre	285 (80%)	43 (78%)
Si fièvre, température (°C), médiane (IQR)	38.8 (38.3-39.1)	38.7 (38.3-39.1)

<i>Données manquantes température</i>	22	4
Rhinite	218 (61%)	20 (36%)
Myalgies	191 (54%)	40 (73%)
Céphalées	190 (53%)	27 (49%)
Maux de gorge	174 (49%)	22 (40%)
Dyspnée	92 (26%)	12 (22%)
Diarrhée	65 (18%)	8 (15%)
Malaise	31 (9%)	6 (11%)
Vomissement	25 (7%)	6 (11%)
Conjonctivite	21 (6%)	3 (5%)
Auscultation pulmonaire anormale	46 (15%)	9 (20%)
<i>Données manquantes</i>	55	11
Apparition brutale des symptômes	214 (83%)	30 (71%)
<i>Données manquantes</i>	99	13

Les signes cliniques extra-respiratoires identifiés comme les plus fréquents au cours de l'infection par SARS-CoV-2, en dehors de la fièvre, sont dans cette étude portant sur une population de patients consultant en médecine générale en ville : les **myalgies** (73% des cas), les **céphalées** (49% des cas) et les **maux de gorge** (40% des cas). L'**apparition brutale** des symptômes est notée dans 71% des cas.

2.2.2 Données du PMSI

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) concerne tous les séjours d'hospitalisation dans les secteurs Médecine-Chirurgie-Obstétrique de l'ensemble des établissements de santé (publics et privés). Ces données contiennent des informations médico administratives décrivant, entre autres, la prise en charge du Covid-19, et plus particulièrement les signes cliniques de l'infection, par le recueil dans les séjours des diagnostics et symptômes (codage à l'aide de la Classification internationale des maladies (CIM10)). L'âge du patient, son sexe, son code postal de résidence, ou encore son parcours de prise en charge au sein de chaque établissement de santé est analysable dans les données PMSI (exemple : passage en réanimation et nombre de jours de réanimation).

Une première adaptation du recueil des diagnostics liés au Covid-19 a été faite, grâce à la création par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) de nouveaux codes (extensions de codes CIM 10) permettant de distinguer les différentes situations cliniques et le statut des cas (possible, probable et confirmé selon la définition de Santé publique France).

Réglementairement, chaque établissement de santé transmet ses données PMSI mensuellement à l'agence régionale de santé, par une méthode de télétransmission. Ces fichiers de données cumulatives, à périodicité mensuelle, sont relatifs aux séjours des patients sortis, d'une part pendant le mois et, d'autre part, au cours du ou des mois

précédents de l'année civile en cours. Ils sont transmis un mois au plus tard après la fin du mois civil considéré.

Dans ce contexte nécessaire de mobilisation des données de santé, afin de mieux cerner et de lutter contre l'épidémie de Covid-19, une remontée de données du PMSI simplifiée et accélérée est envisagée. Cette adaptation du recueil et de sa transmission est portée par la DGS et la Direction générale de l'offre de soins, avec l'appui technique de l'ATIH. Un processus de transmission hebdomadaire des données médicales des séjours PMSI devrait être mis en œuvre à très brève échéance.

2.3 Description des signes cliniques extra-respiratoires

2.3.1 Signes ORL

Description des signes

L'existence de signes ORL non spécifiques et peu fréquents a été rapportée, comme indiqué plus haut, dans les études menées en Chine et chez les premiers patients européens ; il s'agit de congestion nasale, de rhinite ou de maux de gorge.

En mars 2020, des alertes relatives à la valeur diagnostique de la survenue brutale d'une anosmie ont été lancées en Iran, en Allemagne, en France, en Italie et en Belgique.

Une étude européenne récente, menée dans 12 centres hospitaliers chez 417 patients atteints de forme bénigne ou modérée de Covid-19 confirmé, a rapporté une hyposmie ou une anosmie et une agueusie ou une dysgueusie de survenue brutale dans respectivement 88% et 85,6% des cas [11].

Les auteurs rapportent une association significative entre ces deux symptômes, avec une anosmie ou une hyposmie chez respectivement 79,6% et 20,4% des patients dysgueusiques et des troubles du goût chez 46,6% des patients ayant des troubles de l'odorat.

Ces troubles du goût et de l'odorat étaient plus fréquents chez les femmes, et souvent associés à d'autres symptômes de Covid-19 (toux, myalgies, anorexie, diarrhée, fièvre, céphalées ou asthénie dans plus de 45% des cas), mais les troubles olfactifs précédaient les autres symptômes ORL dans 11,8% des cas ou apparaissaient simultanément dans 22,8% des cas. L'anosmie et l'hyposmie étaient significativement associées à la fièvre, mais pas à l'existence d'une rhinite, et rapportées chez 66,2% et 13,5%, respectivement, des patients sans obstruction nasale ni rhinorrhée (comptant pour 18,2% de la population étudiée). Les troubles de l'odorat et du goût ont été constants et inchangés pendant leur durée d'évolution dans 72,8% des cas. Parmi les patients gardant des anomalies olfactives ou gustatives après guérison de l'infection, 53% avaient des troubles dysgueusiques, 22,5% des troubles olfactifs, et 23,6% les deux types de troubles.

En termes d'évolution, les troubles olfactifs persistaient après guérison clinique de l'infection chez 63% des patients avec un taux de récupération de 72,6% dans les 8 jours; en cas d'anosmie associée, ce taux était de 67,8% dans le même délai. Les auteurs concluent à la réversibilité de ces signes cliniques dans les 10 jours suivant la résolution des autres signes de Covid-19 dans au moins 25,5% des cas.

Les autres signes cliniques ORL les plus fréquemment répertoriés par l'étude comme fortement liés au Covid-19 sont des douleurs ou une pesanteur faciale dans 13% des cas et une obstruction nasale dans 12% des cas. La rhinorrhée et les maux de gorge ne sont rapportés que dans 4,34% et 7,93% des cas, respectivement.

Cette étude récapitule les données bibliographiques disponibles sur les dysfonctions olfactives et gustatives depuis le début de l'épidémie en Chine. La prévalence de ces symptômes semble plus élevée en Europe qu'en Asie où elle a été évaluée à environ 5% dans la seule série rapportant des données sur ces manifestations [12].

En France, une étude menée chez 259 patients dont 68 (26%) avec Covid-19 confirmé, rapporte une fréquence d'hypoguesie et d'hyposmie dans respectivement 24% et 20% des cas, de l'association de ces deux symptômes dans 17%, et de symptômes ORL dans 32%. La combinaison d'hyposmie et d'hypoguesie en l'absence d'antécédent ORL avait la meilleure performance diagnostique, avec une sensibilité de 42% (IC 95% 27-58) et une spécificité de 95% (IC 95% 90-98) [13].

A noter, la difficulté d'obtenir les renseignements sur la fréquence de ces symptômes chez les patients présentant des formes graves de Covid-19. Une enquête menée en France chez 35 patients admis en réanimation rapporte qu'un tiers a déclaré la survenue d'une anosmie dans les 24 à 48 heures précédentes [données non publiées].

Le délai de survenue des anosmies et dysguesies n'est pas en faveur d'un mécanisme post infectieux tel qu'observé dans d'autres infections respiratoires.

Au total, la survenue brutale d'une anosmie ou d'une hyposmie, en l'absence de rhinite associée, doit faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

2.3.2 Signes dermatologiques

Plusieurs manifestations dermatologiques, possiblement associées au Covid-19, ont été récemment signalées sur les réseaux sociaux et par les praticiens, en France et en Italie en particulier.

Les données de la littérature sont limitées mais s'enrichissent quotidiennement. Dans la série de 1099 patients chinois de Guan [14], seuls 2 (0,2%) présentaient une éruption cutanée mais sans plus de détail. Dans une série italienne [15] où des patients hospitalisés étaient examinés par des dermatologues, 18 sur 88 (20,4%) avaient des signes cutanés, à type d'éruption diffuse (n=14), d'urticaire (n=3) et d'éruption à type de varicelle (n=1). Cependant aucune photographie n'était disponible. Très récemment vient d'être publiée une série italienne de 22 patients adultes présentant un Covid-19 confirmé [16] décrivant une éruption papulo-vésiculeuse du tronc, épargnant le visage et les muqueuses, survenant 2 à 12 jours après les signes systémiques. Une biopsie réalisée chez 7 de ces patients montrait une vacuolisation kératinocytaire. Aucune recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR n'a été réalisée sur ces biopsies.

Parallèlement de nombreux cas cliniques isolés ont été publiés avec des lésions à type d'éruption pétéchiales, d'engelures, de livédo.

Différents pays ont débuté des recueils systématiques de lésions cutanées pouvant être associées au Covid-19 et un appel à registre international vient d'être lancé par l'American Academy of Dermatology [17].

La Société française de dermatologie (SFD) a lancé, fin mars 2020, un appel à cas afin de confirmer ou non l'association ou lien éventuel de signes cutanés potentiellement associés au Covid-19, en documentant précisément ces cas (recueil du contexte, de l'histoire de la maladie, des signes cliniques et de leur évolution, photos et éventuellement biopsies et exploration virologique des cas soit atypiques cliniquement, soit avec notion d'exposition à un cas de Covid-19 ou signes associés). Le premier point d'étape, publié le 15 avril 2020, concerne 113 cas rapportés avec une fiche d'information détaillée, principalement par des dermatologues, mais aussi des généralistes.

Description des signes

- Les principales observations rapportées ces dernières semaines sont des **pseudo engelures** (acrosyndrome dû à des manifestations inflammatoires aux extrémités).

Ces lésions ne sont pas identifiées comme révélatrices du Covid-19, leur survenue est retardée par rapport aux manifestations classiques du Covid-19 lorsque ces dernières sont présentes (2 semaines après) et elles régressent en 7 à 10 jours. Aucun cas n'a été décrit à ce jour dans les formes sévères de Covid-19 [18-20]

Ces pseudo-engelures sont les lésions les plus fréquentes dans le recueil français avec 84 patients dont 36 hommes et 48 femmes, âgés de 9 à 67 ans (moyenne d'âge 30 ans). Dix-sept de ces patients avaient déjà eu des engelures ou un syndrome de Raynaud précédemment et dans seulement 6 cas, on trouve une exposition au froid dans les jours précédents.

Un peu moins de la moitié de ces patients n'avait eu aucun autre signe associé. Pour les 45 autres, les signes associés étaient non graves (aucune hospitalisation), et dans la majorité des cas, il s'agissait de signes isolés (asthénie et/ou toux le plus souvent, ou fièvre, myalgies). Un seul patient a présenté une anosmie. Ces signes précédaient les lésions à type d'engelures dans la majorité des cas (8 à 15 jours auparavant) et avaient alors le plus souvent régressé ou étaient en voie de régression. Dix patients rapportaient une exposition à un cas de Covid-19 possible ou probable dans les deux à trois semaines précédentes. Nous ne disposons pas encore de recul sur l'évolution de ces lésions à type d'engelures, mais pour plusieurs patients, l'évolution a été favorable soit spontanément, soit avec application de topiques cicatrisants ou de dermocorticoïdes.

Chez 32 de ces patients, une recherche de SARS-CoV-2 par PCR sur prélèvement nasopharyngé a été réalisée en raison d'autres signes cliniques de Covid-19 et les résultats étaient négatifs. Les résultats des biopsies cutanées, des explorations immunologiques et d'un bilan sérologique complémentaire (hors recherche de SARS-CoV-2) effectués chez une partie de ces patients seront analysés secondairement. Il a été prévu de proposer de réaliser une sérologie SARS-CoV-2 chez ces patients lorsque les tests seront disponibles et validés.

Au total, ces engelures constituent une manifestation inhabituellement fréquente en cette saison, non associée à une sévérité particulière de Covid-19, et pouvant parfois faire suite à des signes infectieux minimes, avec, pour les cas explorés, l'absence de détection du génome de SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasopharyngés, ce qui n'exclut pas un possible Covid-19, mais ne permet pas non plus à ce stade de l'affirmer. Il ne s'agit pas d'un signe révélateur mais qui doit attirer l'attention du clinicien si elles sont ou ont été associées à des signes cliniques ou à une exposition possible à un cas de Covid-19. Les études en cours devront le démontrer et le cas échéant préciser le mécanisme physiopathologique. Ces données ne montrent aucun argument en faveur d'une contagiosité potentielle de ces patients.

- **Les autres manifestations** rapportées dans le recueil français de la SFD sont très variées, survenues soit sans contexte associé, soit associées à des signes infectieux, soit encore chez des patients hospitalisés, y compris en réanimation, pour un Covid-19 dont 8 avec pneumopathie. Il s'agit :
 - d'éruptions érythémateuses du visage (les plus fréquentes),
 - d'urticaires,
 - d'exanthèmes maculo-papuleux,
 - d'œdèmes du dos des mains,
 - d'érythème noueux,
 - de livédo,
 - de présentation à type de pityriasis rosé de Gibert.

La RT-PCR SARS-CoV-2 effectuée sur un prélèvement nasopharyngé chez 16 patients de ce groupe hétérogène, ayant des signes infectieux généraux au premier plan et chez lesquels l'atteinte cutanée n'était pas révélatrice, était positive dans 6 cas. Des

biopsies cutanées et un bilan complémentaire, notamment immunologique, ont aussi été effectués chez plusieurs d'entre eux et sont en cours d'analyse.

Au total, les signes cutanés rapportés sont hétérogènes avec, pour ceux associés (sous réserve des résultats en cours) à une détection de SARS-CoV-2 sur prélèvement naso-pharyngé, essentiellement un érythème du visage ou un livédo et une infection par le SARS-CoV-2 déjà connue ou suspectée. Ceci rejoint les cas cliniques isolés actuellement publiés, sans tableau véritablement spécifique.

- D'autres manifestations dermatologiques sont liées aux mesures barrières appliquées par les soignants dans le contexte épidémique comme rapporté chez 97,5% de 700 soignants chinois [21]. Il s'agit principalement de :
 - dermites d'irritation parfois graves, dyshidroses et lésions eczématiformes liées à l'utilisation des solutions hydro-alcooliques, au lavage très fréquents des mains ou au port des gants ;
 - folliculites du visage, lésion de macération, liées au port de masque et des lunettes.

Ceci a conduit à la publication de recommandations de protection comme récemment publiées aux Etats-Unis et par la Société française de dermatologie [22, 23]

2.3.3 Signes digestifs

Comme indiqué plus haut, des signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie, diarrhée) sont rapportés depuis le début de l'épidémie chez les patients atteints de Covid-19.

Dans trois séries chinoises, les nausées et les vomissements sont présents chez respectivement 1%, 5% et 13,7% des patients hospitalisés et 5% dans une étude comportant des patients non hospitalisés [24-26]. Une diarrhée est décrite chez 3% à 10% des patients.

Dans une étude transversale plus récente portant sur 204 patients hospitalisés dans la province de Hubei (Chine), la fréquence de la diarrhée est de 34%, mais l'interprétation de ce résultat doit prendre en compte le fait qu'il concerne toute la période d'hospitalisation de patients ayant reçu de multiples traitements [27].

Luo et al rapportent la survenue de signes digestifs inauguraux chez 16% de 1141 patients hospitalisés : anorexie puis nausées et vomissements dans deux-tiers des cas, diarrhée dans 37% [28].

Une autre série portant sur 95 patients montre une fréquence des signes digestifs à l'admission de 11% [29].

Une étude portant sur un cluster en établissement d'hébergement pour personnes âgées et dépendantes (Ehpad) rapporte la survenue de nausées dans 13% des cas confirmés [30].

En France, on dispose :

- des résultats de l'enquête du Réseau Sentinelles, menée en population générale consultant en médecine générale en ville, montrant une fréquence de la diarrhée de 15% [10] ;
- des résultats d'une enquête effectuée en Ehpad, chez 350 personnes, concluant à une prévalence de la diarrhée et des nausées ou vomissements de 21% et 10%, respectivement [31] ;

- du signalement de plusieurs épidémies en Ehpad ayant débuté par des cas avec diarrhée précédant les signes respiratoires [32].

Au total, la diarrhée est un signe présent dans environ 15% des cas de Covid-19, associée à d'autres signes cliniques de Covid-19 dans la grande majorité des cas.

Elle peut néanmoins précéder les signes respiratoires, en particulier chez les personnes âgées, sans être associée à de la fièvre et doit donc faire évoquer le diagnostic de Covid-19 dans cette population en période épidémique.

2.3.4 Symptomatologie chez les personnes âgées

Peu d'études sont disponibles sur la symptomatologie du Covid-19 dans cette population.

Une série portant sur un cluster observé en Ehpad rapporte des malaises et des nausées dans 17% et 13%, respectivement, des cas confirmés [29]. Elle rapporte aussi que les formes asymptomatiques sont aussi présentes y compris chez les individus les plus âgés. Une première étude (*in press*) ne faisait pas état de particularités chez le sujet âgé [33].

Les résultats d'une enquête concernant 353 patients de plus de 70 ans, pris en charge dans 35 centres gériatriques en France, montre qu'à la symptomatologie classique du Covid-19 s'ajoutent chez les personnes âgées des signes plus atypiques :

- Chez les plus de 80 ans, la survenue brutale des manifestations cliniques suivantes :
 - signes digestifs : diarrhée, nausées ou vomissements (cf 2.3.3) ;
 - altération de l'état général, isolée ou non ;
 - chutes.
- Chez les patients présentant des troubles cognitifs, le syndrome confusionnel hypo ou hyper actif paraît plus fréquent, alors que l'hyperthermie est moins fréquente (45% des cas comportant des signes cognitifs avait une température inférieure à 38 °C) de même les signes respiratoires et ORL.
- L'infection peut aussi ne se manifester que par une décompensation brutale de pathologie antérieure [31].

Au total, une diarrhée, une altération de l'état général, des chutes, ou un syndrome confusionnel de survenue brutale chez une personne âgée, en l'absence d'autres maladies aiguës évidentes, doivent faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

2.3.5 Signes cliniques évocateurs en population pédiatrique

Bien que l'infection à SARS-CoV-2 ait été décrite comme exceptionnellement symptomatique chez les enfants dans les premières publications chinoises, plusieurs séries récentes décrivent des manifestations cliniques observées dans cette population [34-35]. Cependant les données publiées restent limitées.

La fréquence réelle des formes asymptomatiques chez les enfants n'est pas encore établie [34-36].

Une étude conduite auprès de 291 enfants et adolescents présentant un Covid-19 virologiquement confirmé indique que 73% d'entre eux présentaient au moins un des signes suivants : fièvre (56%), toux (54%), difficulté respiratoire (13%). En dehors des signes respiratoires et de la fièvre, des céphalées, des maux de gorge et des myalgies étaient observés chez un quart des enfants. Concernant la sphère digestive, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, et diarrhées étaient notés chez 5,8 à 13% des enfants. 5,7% des enfants ont été hospitalisés, mais cette information n'est renseignée que

pour un tiers des cas, 15 ont été admis en réanimation (dont 5 âgés de moins de un an, et 3 sont décédés [34].

Une autre étude concernant 171 enfants avec Covid-19 rapporte que la fièvre, la toux sont présentes chez moins de 50% des enfants, et les signes digestifs (diarrhée, vomissements) chez moins de 10% d'entre eux [37].

Dans la série de Qiu et *al.* décrivant les cas de 36 enfants âgés de 3 à 5 ans avec Covid-19 confirmé, 53% avaient une forme modérée avec pneumonie, et parmi les autres, une forme asymptomatique (28%) ou des signes d'infection des voies aériennes supérieures (19%). La fièvre, notée chez 36% de l'effectif total, était supérieure ou égale à 38,5 °C chez 11%, et entre 37,5 °C et 38,5 °C chez 25% [35].

Parmi 41 enfants avec Covid-19 confirmés en Espagne, âgés en médiane de 1 an (IQR 0,35-8,5, extrêmes 0-15), 60% ont été hospitalisés, 4 en réanimation pour assistance respiratoire [38]. Parmi les présentations cliniques décrites, on distingue 15% de pneumonie virale, 12% de bronchiolite, et 27% de fièvre isolée.

Les signes sont souvent non spécifiques, parfois ceux d'une infection des voies aériennes supérieures, ou ceux rapportés dans le Covid-19 de l'adulte, décrits précédemment dans le texte.

Une fièvre isolée, sans cause évidente, chez un enfant avec comorbidité justifie une recherche d'infection par le SARS-CoV-2 [39].

La survenue brutale d'une anosmie sans rhinite associée a été rapportée chez des enfants dont le Covid-19 a été confirmé, et doit, comme chez l'adulte, faire évoquer le diagnostic.

Bien que la fréquence des formes cliniques de Covid-19 conduisant à une hospitalisation soit beaucoup moins élevée que celle observée dans la population adulte, les plus jeunes enfants (moins de 1 an) et ceux présentant des comorbidités connues comme facteurs de risque de forme grave sont les plus à risque d'être hospitalisés [34, 40]. Ces derniers représentant la majorité des cas admis en réanimation, qui comptent pour 0,6 à 2 % des cas pédiatriques.

Le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie rapporte que dans la cohorte de patients hospitalisés dans les services de pédiatrie français ces dernières semaines, les enfants âgés de moins de trois mois représentent une proportion importante. Le tableau clinique réalisé est souvent celui d'une fièvre isolée, sans signe respiratoire. Cette fièvre est dite parfois « mal tolérée » car ces enfants sont souvent irritables, geignards, hypotoniques évoquant des formes neurologiques. A noter que la C réactive protéine et la numération formule sanguine sont normales mais que l'examen tomodensitométrique pulmonaire, lorsqu'il est réalisé, est souvent pathologique [41].

Il est possible que la surreprésentation des enfants de moins de 3 mois (et plus particulièrement les moins de 1 mois) soit liée au fait qu'ils font l'objet d'un bilan étiologique hospitalier quasi-systématique devant la présence d'une fièvre.

Chez l'adolescent les formes cliniques de l'adulte sont observées, y compris les formes graves avec syndrome de détresse respiratoire aiguë en cas de comorbidité, en particulier l'obésité.

2.3.6 Urgences médicales au cours du Covid-19

Dans le contexte épidémique actuel, certaines circonstances cliniques en situation d'urgence ou de réanimation doivent faire rechercher une infection par le SARS-CoV-2, en dehors des syndromes de détresse respiratoire aiguë, il s'agit de :

- **Douleurs thoraciques** : Elles sont rares, dans les premières cohortes chinoises de patients hospitalisés (2%) [42]. Chez un patient présentant des douleurs thoraciques, l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires doivent s'efforcer de

rechercher si elles peuvent être en rapport avec une infection à SARS-CoV-2 (douleurs liées à la pneumonie) ou à une complication de l'infection (embolie pulmonaire, atteinte cardiaque...).

- **Troubles du rythme ou atteinte myocardique:** L'apparition récente de troubles du rythme cardiaque doit faire rechercher un facteur déclenchant, notamment des signes cliniques évoquant une infection à SARS-CoV-2. La découverte d'une myocardite aiguë doit faire rechercher systématiquement, dans le cadre du bilan étiologique, une infection à SARS-CoV-2. Des atteintes myocardiques aiguës (syndromes coronariens aigus, arythmies, myocardites aiguës) ont été rapportées au cours de l'infection à SARS-CoV2 et sont associées à une mortalité plus élevée [43 , 44]. Parmi 416 patients hospitalisés à Wuhan, Chine, 82 (19,7%) avaient une atteinte cardiaque [45].
- **Pathologie thromboembolique grave et notamment embolie pulmonaire :** Du fait de l'incidence élevée des complications thromboemboliques associées à des anomalies de la coagulation chez les malades présentant une forme grave de Covid-19, la découverte d'une embolie pulmonaire ou de tout événement thromboembolique grave doit faire rechercher une infection à SARS-CoV-2 [46].

Il faut noter dans une série publiée à partir de 24 patients hospitalisés en réanimation dans l'état de Washington que la fièvre n'est retrouvée que dans 50% des cas [47].

Quelques publications rapportent des **tableaux neurologiques graves** inauguraux (encéphalite nécrosante, myélite, polyradiculonévrite) mais elles restent anecdotiques ou peu documentées.

Le HCSP recommande

De considérer, qu'en dehors des signes infectieux (fièvre, frissons) et des signes classiques des infections respiratoires, les manifestations cliniques suivantes, **de survenue brutale**, constituent des éléments d'orientation diagnostique du Covid-19 dans le contexte épidémique actuel :

1. En population générale

- asthénie inexplicée [48] ;
- myalgies inexplicées ;
- céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ;
- anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ;
- agueusie ou dysgueusie.

2. Chez les personnes de plus de 80 ans

- altération de l'état général ;
- chutes répétées ;
- apparition ou aggravation de troubles cognitifs ;
- syndrome confusionnel ;
- diarrhée;
- décompensation d'une pathologie antérieure.

3. Chez les enfants

- tous les signes sus-cités en population générale ;
- altération de l'état général ;

- diarrhée ;
- fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.

4. En situation d'urgence ou de réanimation

- troubles du rythme cardiaque récents ;
- atteintes myocardiques aigües ;
- évènement thromboembolique grave.

Les pseudo-engelures ne peuvent pas à ce stade être considérées comme un signe diagnostique du Covid-19.

<p>Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.</p>
--

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 20 avril 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Avis provisoire du 14 mars 2020. relatif à la prise en charge des patients à risque de forme sévère de Covid-19.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=775>.
2. Avis du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de Covid-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790>
3. Avis du 5 mars 2020 relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
4. Avis du 23 mars 2020 relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020).
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
5. Avis du 8 avril 2020 relatif à la prise en charge à domicile ou en structure de soins des cas de Covid-19 suspectés ou confirmés.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=793>.
6. Woelfel R et al..Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>
7. Chow EJ et al. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. JAMA. 2020 Apr 17. doi: 10.1001/jama.2020.6637. [Epub ahead of print]
8. Informations des sociétés savants d'ORL :
<https://www.sforl.org/actualites-covid-19/> (SFOR)
et
<https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf> (UK)
9. DGS urgent
<https://dgsurgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30700&md=visualiserMessage>
10. Souty S, Blanchon T. Surveillance du COVID-19 par les médecins du réseau Sentinelles. IPLESP, Inserm, Sorbonne Université : Paris. 2020
11. Lechien, Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
12. Mao L, Wang M, Chen S et al (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. MedRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
13. Benezit F, Lancet inf Dis Published Online April 15, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 28 févr 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
15. Recalcati S ., Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective.J Eur Acad Dermatol 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387
16. Marzano AV. et al. 2020 Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol 2020
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>

17. Freeman EE. et al. AAD COVID-19 registry J Am Acad Dermatol 2020
18. Mazzotta F et al. Acroischemia acuta nel bambino in tempo di COVID-19. Dermatologia Pediatrica, Bari 2020. <https://www.fip-ifp.org/wcontent/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf>
19. Alramthan et al. A case of COVID 19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report on Middle East. Clin Exp Dermatol 2020. doi:10.1111/ced.14243
20. Estebanez A. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. J Eur Acad Dermatol 2020. doi:10.1111/jdv.16474
21. Lan J et al., Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.014>
22. Cavanagh G. et al. Rational hand hygiene during COVID-19 pandemic. ;J Am Acad Dermatol 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.090>
23. Recommandations de la Société Française de Dermatologie.
<https://evenements-sfd.fr/wp-content/uploads/2020/04/Prenez-soin-de-vos-mains-Mesures-COVID-19.pdf>
24. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. févr 2020;395(10223):507-13.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. mars 2020;S0140673620305663.
26. 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 [Internet]. 7 févr 2020 [cité 8 mars 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
27. Pan L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. March 28, 2020
28. Luo S, Clinical Gastroenterology and Hepatology 18 March 2020).
29. Lin, L et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020 Apr 2. pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print
30. Kimball A,. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 27 mars 2020
31. Annweiler C, Guillaume S, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, Gurin O, Gavazzi G on behalf of the SFGG COVID-19 study group. National French survey of symptoms in people aged 70 and over diagnosed with COVID-19. Lancet 2020
32. <https://sfgg.org/actualites/enquete-pugg-express-2-symptomes-du-covid-19-en-geriatrie>. Résultats à venir
33. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020 Mar 27. pii: S0163-4453(20)30116-X. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005. [Epub ahead of print]
34. CDC MMWR
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w
35. Qiu H, Lancet Infect Dis 2020, Published Online March 25, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)

36. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA. 2020. [Epub ahead of print]
37. Xiaoxia Lu et al. NEJM :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121177/pdf/NEJMc2005073.pdf>
38. Taggaro et al. JAMA Pediatr. 2020 Apr 8. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
39. Paret et al. SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. Clin Infect Dis. 2020 Apr 17. pii: ciaa452. doi: 10.1093/cid/ciaa452. [Epub ahead of print]
40. Dong et al. Epidemiology of Covid-19 among Children in China. Pediatrics. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
41. <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/covid-19/1671-manifestations-cliniques-du-covid-19-chez-l-enfant-def-020420/file>
42. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; S0140-6736(20)30211-7
43. Madjid M et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]
44. Guo T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
45. Shi S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
46. Ranucci et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.
47. Bhatraju PK et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. NEJM 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
48. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : mardi 7 avril 2020 18:55

À : HCSP-SECR-GENERAL;

Objet : Saisine actualisation des définitions cliniques COVID-19

Monsieur le Président, Cher Franck,

L'épidémie de COVID-19 demande une attention régulière sur les manifestations cliniques et critères de diagnostic. Il serait utile d'émettre des recommandations pratiques actualisées à destination des cliniciens.

A mesure de la progression de l'épidémie les professionnels de santé nous informent directement ou via des publications, de l'apparition de symptômes très atypiques, notamment ORL avec une anosmie sans rhinite associée, digestifs ou cutanés. Des manifestations neurologiques avec état confusionnel, particulièrement chez les personnes âgées, parfois non fébriles sont aussi rapportées.

Dans le cadre de la situation épidémiologique du COVID-19, afin d'adapter au mieux le dépistage et la prise en charge des patients, je souhaite donc pouvoir réactualiser les définitions cliniques devant conduire le clinicien à retenir le diagnostic de COVID-19. Je souhaite ainsi recueillir vos préconisations quant à cette réactualisation des définitions cliniques pour tout patient suspect de COVID-19, qui pourra prendre en compte la tranche d'âge des personnes.

Vous pourriez solliciter à cet effet les sociétés savantes concernées par le sujet, notamment la SPILF, la SRLF, la SFAR, le CMG....

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations pour lundi 13 avril 2020.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Amitiés,

Pr Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

+ 33 1 40 56 40 40 / + 33 1 40 56 53 19

jerome.salomon@sante.gouv.fr



Annexe 2 : composition du groupe de travail

Claire Andrejak (CHU Amiens)
Sibylle Bernard-Stoecklin (SPF)
Thierry Blanchon (CsMIME)
Christian Chidiac (CsMIME)
Céline Cazorla (CsMIME)
Emmanuel Debost (CsMIME)
Véronique Gilleron (CS3SP et collège des médecins de départements d'information médicale des centres hospitaliers universitaires)
Bruno Hoen (CsMIME)
Charles-Edouard Luyt (groupe hospitalier Pitié Salpêtrière)
Philippe Magne (SPF)
Sophie Matheron (CsMIME), pilote du groupe de travail
Elisabeth Nicand (CsMIME)
Henri Partouche (CsMIME)

Personnes auditionnées

Philippe Céruse : Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou
Vincent Descamps, Marie Beylot-Barry : Société française de dermatologie
Gaetan Gavazzi : Société française de gériatrie et de gériatrie
Etienne Javouhey : Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatrique
Marc Leone : Société française d'anesthésie réanimation
Matthieu Revest : Société de pathologie infectieuse de langue française

SG HCSP

Sylvie Floreani

Le 20 avril 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr