

Symptômes du Covid-19 chez la personne âgée : revue systématique de la littérature biomédicale internationale

Symptoms of COVID-19 among older adults: systematic review of biomedical literature

GUILLAUME SACCO^{1,2}
OLIVIER BRIÈRE¹
MARINE ASFAR¹
OLIVIER GUÉRIN^{3,4}
GILLES BERRUT⁵
CÉDRIC ANNWEILER^{1,2,6}

¹ Département de gériatrie et Centre Mémoire Ressources Recherche, Centre de recherche sur l'autonomie et la longévité, Centre hospitalier universitaire, Angers, France

² UPRES EA 4638, Université d'Angers, Angers, France

³ Université Côte d'Azur, Centre hospitalier universitaire de Nice, Service de médecine gériatrique et thérapeutique, Nice, France

⁴ Université Côte d'Azur, CNRS UMR 7284/Inserm U108, Institute for Research on Cancer and Aging Nice (IRCAN), Faculté de médecine, Nice, France

⁵ Pôle hospitalo-universitaire de gérontologie clinique, CHU de Nantes, France

⁶ Robarts Research Institute, Department of Medical Biophysics, Schulich School of Medicine and Dentistry, the University of Western Ontario, London, ON, Canada

Correspondance : C. Annweiler
<Cedric.Annweiler@chu-angers.fr>

Résumé. La pandémie de Covid-19 est particulièrement sévère chez la personne âgée. Notre objectif était d'identifier, à partir de la littérature internationale, les symptômes les plus fréquents chez la personne âgée infectée par le virus SARS-CoV-2. Cette revue systématique de la littérature a été conduite à partir de Medline sur la période du 1^{er} décembre 2019 au 13 avril 2020. L'analyse des biais a été réalisée selon une méthode d'évaluation de la qualité méthodologique des séries de cas et rapports de cas. Sur 260 articles initialement identifiés, seules deux études ont finalement été incluses dans la synthèse qualitative. L'âge moyen était peu élevé, entre 71 et 74 ans en moyenne. Les symptômes de Covid-19 étaient les suivants : fièvre, toux sèche, dyspnée, asthénie, anorexie, oppression thoracique, diarrhées, et dans une moindre mesure myalgies, pharyngite, nausées, vertiges, céphalées, douleurs abdominales et enfin vomissements. Une lymphopénie était retrouvée à la numération sanguine. En conclusion, cette revue systématique de la littérature internationale révèle un manque de données concernant la sémiologie du Covid-19 chez la personne âgée, notamment chez les très âgés fragiles qui définissent communément la population gériatrique. L'enquête nationale de la Société française de gériatrie et gérontologie permettra de combler ce scotome sémiologique.

Mots clés : Covid-19, SARS-Cov-2, sémiologie, symptomatologie, personnes âgées

Abstract. The COVID-19 pandemic is particularly severe in older adults. Our objective was to identify, from international literature, the most common symptoms met in older adults infected with the SARS-CoV-2 virus. This systematic review of the literature was conducted using MEDLINE from December 1, 2019 to April 13, 2020. The analysis of methodological quality used a method dedicated to case series and case reports. Out of 260 articles initially identified, only two studies were finally included in the qualitative analysis. The mean age was relatively low, between 71 and 74 years on average. The symptoms of COVID-19 were as follows: fever, dry cough, dyspnea, asthenia, anorexia, chest tightness, diarrhea, and to a lesser extent myalgia, pharyngitis, nausea, dizziness, headache, abdominal pain and finally vomiting. Lymphopenia was found in the complete blood count. In conclusion, this systematic review of the international literature reveals a lack of data about the semiology of COVID-19 in older adults, especially in the frail oldest-old ones who commonly define the geriatric population. The national survey conducted by the French Society of Geriatrics and Gerontology will help fill this semiological gap.

Key words: COVID-19, SARS-Cov-2, semiology, symptomatology, older adults

doi:10.1684/pnv.2020.0863

Depuis janvier 2020, l'épidémie de coronavirus Covid-19 à SARS-CoV-2 s'est propagée depuis la Chine dans 185 pays du monde et a fait 120 450 morts [1]. A l'heure où nous écrivons, le 14 avril 2020, le pic épidémique n'est pas encore atteint en France, alors que 98 076 Français ont été testés positifs, plus de 32 000 sont hospitalisés, et 14 967 en sont décédés dont 6 821

dans les Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) [2]. L'âge moyen au décès est de 80,5 ans, et 90 % des personnes décédées sont âgées de 65 ans et plus, confirmant le fait que les personnes âgées sont plus à risque de développer des formes sévères et d'avoir un pronostic vital engagé au cours de l'infection Covid-19 [3].

D'une façon générale, la sémiologie des adultes âgés diffère de l'adulte plus jeune ; la modification de l'expression des signes ou leur difficulté d'interprétation chez la personne âgée pouvant brouiller la démarche diagnostique. Si cette singularité était avérée pour l'infection Covid-19, elle pourrait être à l'origine d'un retard diagnostique et d'un retard aux soins chez les patients âgés, mais aussi d'un décalage dans l'instauration des mesures d'isolement avec comme conséquence une augmentation du risque de dissémination et d'épidémie. L'objectif de cette revue systématique était d'identifier, dans la littérature biomédicale internationale, les symptômes les plus fréquents chez les personnes âgées de 70 ans et plus diagnostiquées avec une infection à SARS-CoV-2.

Méthodes

Critères d'inclusion des études

Toutes les études portant sur les symptômes de l'infection à SARS-CoV-2 ont été considérées pour une lecture intégrale des articles. Seules les études identifiant la symptomatologie spécifique au groupe des patients âgés de 70 ans et plus ont été incluses dans l'analyse qualitative. Les études de cas incluant moins de 50 patients ont été exclues.

Méthode d'identification des études et analyse qualitative des études

La recherche a été conduite à partir de la base de données Medline (PubMed) sur la période du 1^{er} décembre 2019 au 13 avril 2020. La stratégie de recherche était la suivante : (((2019-nCoV[Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (coronavirus, sars[MeSH Terms])) AND (((semiolog*[Title/Abstract]) OR ("clinical sign*" [Title/Abstract])) OR (symptom*[Title/Abstract]))) AND (("2019/12"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])). Aucune restriction de langage n'a été imposée au moment de la recherche mais seuls les textes publiés en anglais et en français ont été inclus dans l'analyse finale. La littérature grise, telle que les résumés de conférences, les thèses et mémoires, n'a pas été incluse. Après importation de l'ensemble des références, la sélection des articles a été réalisée à l'aide de la version en ligne du logiciel Covidence [4]. L'évaluation des risques de biais a été réalisée selon le protocole d'évaluation de la qualité méthodologique des séries de cas et rapports de cas proposé par Murad *et al.* [5]. Les deux items « y avait-il un phénomène d'exposition/réexposition ? » et « y avait-il un effet dose-réponse ? » n'ont pas été considérés du fait de leur absence

de pertinence ici. Les études de meilleure qualité étaient cotées 6 points, et celles de moins bonne qualité 0 point.

Résultats

Un total de 228 études a été initialement identifié. Parmi elles, seules deux études s'intéressaient spécifiquement à la symptomatologie de l'infection à Covid-19 chez les plus de 70 ans [6, 7]. Parmi les études en population générale et les méta-analyses disponibles, aucune ne comportait de sous-groupe dans la population de plus de 70 ans. Compte-tenu du faible nombre d'études disponibles, aucune méta-analyse n'a été réalisée. Le diagramme de flux détaillé du processus de sélection des articles selon les recommandations PRISMA est présenté dans la *figure 1*.

La première étude, par Wang *et al.*, était une série de 339 cas âgés de 71 ans en moyenne et hospitalisés à l'hôpital Renmin (Wuhan, Chine) entre le 1^{er} janvier et le 6 février 2020 [6]. Elle portait sur l'analyse des caractéristiques cliniques et des facteurs pronostiques des patients infectés par le SARS-CoV-2. La seconde, par Chen *et al.*, était une série de 203 cas de 54 ans d'âge médian (avec un sous-groupe de 55 patients âgés de 74 ans en moyenne), hospitalisés à l'hôpital Zhongnan (Wuhan, Chine) entre le 1^{er} janvier et le 10 février 2020 [7]. Elle portait également sur l'analyse de caractéristiques cliniques et des facteurs pronostiques des patients infectés par le SARS-CoV-2. Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans ces deux études sont résumées dans le *tableau 1*.

Par ordre de prévalence de l'étude compilant le plus de cas, les principaux symptômes retrouvés étaient respectivement dans les études de Wang *et al.* et Chen *et al.* (pour le sous-groupe des plus de 65 ans), une fièvre (92 % ; 94 %), une toux (sèche (53 % ; 56,8 %) ou grasse (27,5 % ; non disponible), une dyspnée (40,8 % ; 1,8 %) ou une sensation de respiration courte (non disponible ; 58,2 %), une asthénie (39,9 % ; 9,1 %), une anorexie (27,8 % ; 9,1 %), une sensation d'oppression thoracique (26 % ; 63,6 %), des diarrhées (12,7 % ; 5,5 %) et, dans une moindre mesure, des myalgies (4,7 % ; 29,1 %), une pharyngite (3,9 % ; non disponible), des nausées (3,8 % ; 1,8 %), des vertiges (3,8 % ; 1,8 %), des céphalées (3,5 % ; 5,5 %), des douleurs abdominales (non disponible ; 5,5 %) et enfin des vomissements (non disponible ; 1,8 %). A la numération sanguine, il existait une lymphopénie à 900/mm³ et 890/mm³ dans les études de Wang *et al.* et Chen *et al.* respectivement.

Ces deux études étaient présentées avec suffisamment de détails pour permettre une interprétation exhaustive (*tableau 2*). La méthodologie employée était en moyenne légèrement plus robuste dans l'étude de Chen *et al.* avec

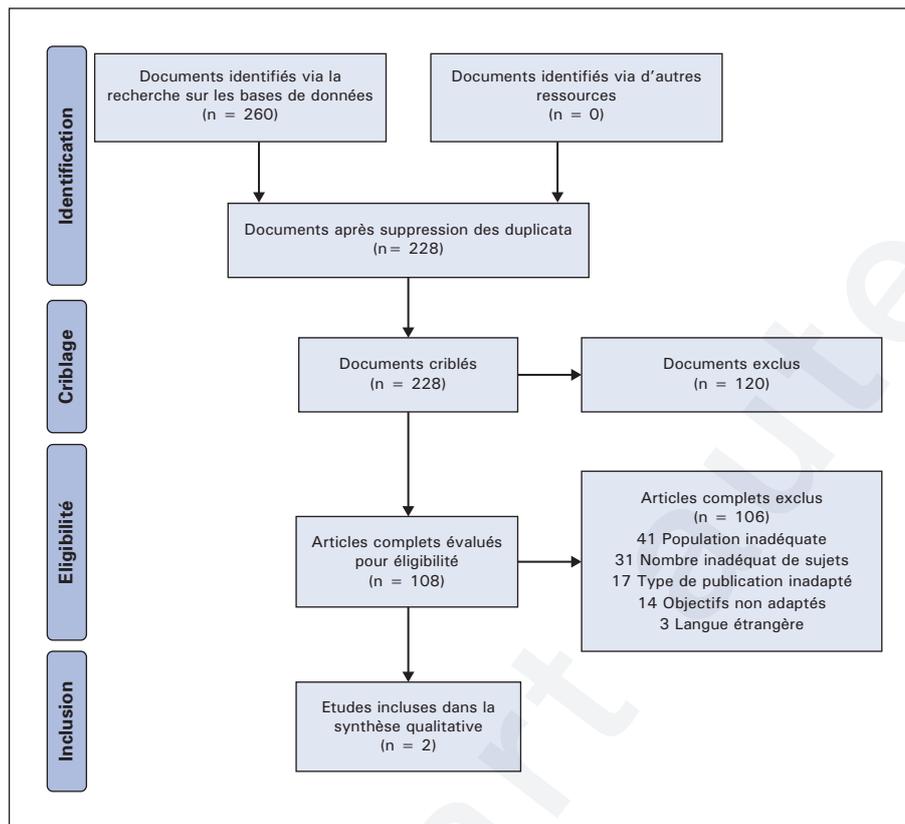


Figure 1. Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études.
Figure 1. PRISMA flow diagram for the selection of studies.

un score de 4/6 (sélection 0/1 ; vérification 1/2 ; causalité 2/2 ; rapport 1/1) sur l'échelle proposée par Murad *et al.* [5], contre un score de 3/6 (sélection 0/1 ; vérification 1/2 ; causalité 1/2 ; rapport 1/1) pour l'étude de Wang *et al.*

Discussion

A ce jour, seules deux séries cumulant 394 cas chinois sont disponibles dans la littérature biomédicale internationale sur les symptômes de Covid-19 chez les plus de 70 ans. L'âge des populations étudiées était toutefois peu élevé, entre 71 et 74 ans en moyenne. De fait, les résultats de ces deux études ne permettent pas à l'heure actuelle de dresser avec précision le tableau clinique de la population gériatrique infectée par le Covid-19, notamment chez les personnes très âgées fragiles résidant en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) [8].

Les résultats des études de Wang *et al.* et Chen *et al.* doivent être considérés avec prudence en raison

d'un certain nombre de biais. Premièrement, concernant la sélection des sujets dans les deux études, seuls les cas de patients hospitalisés étaient pris en compte, ne permettant pas d'inclure les patients asymptomatiques, pauci-symptomatique ou à symptomatologie atypique et n'ayant pas consulté du fait d'une symptomatologie non sévère et/ou des mesures de confinement instaurées dans le Hubei au moment des études. Deuxièmement, en l'absence de politique de dépistage de masse dans la province de Hubei au moment de la réalisation des études, seuls ont pu être inclus les patients pour lesquels une suspicion, par exemple clinique, avait préalablement conduit à réaliser un prélèvement, ce qui peut avoir surestimé la prévalence de certains symptômes. Troisièmement, seuls les patients diagnostiqués par RT-PCR ont été inclus dans ces études, alors que la sensibilité de ce test présente un risque relativement élevé de faux négatifs (sensibilité de 72 %) [9] et a pu faire non-inclure à tort des patients pourtant infectés par le SARS-Cov-2. Quatrièmement, concernant la vérification, si l'exposition était bien établie puisque seuls des cas confirmés ont été inclus dans les études, l'évaluation des symptômes doit en revanche rester prudente car reposant

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients âgés identifiés dans la revue systématique.**Table 1.** Characteristics of older patients in studies selected by the systematic review.

	Wang et al. [6]	Chen et al.* [7]
Date	01/01/2020 au 06/02/2020	01/01/2020 au 10/02/2020
Localisation	Wuhan, Chine	Wuhan, Chine
Nombre de patients	339	55
Age moyen (médiane, [EIQ])	71 (69, [65-76])	74 (74, [65-91])
Genre : homme/femme	166 (39)/173 (61)	34 (61,8)/21 (38,2)
Signes généraux		
Fièvre	311 (92)	52 (94,5)
Asthénie	135 (39,9)	5 (9,1)
Anorexie	94 (27,8)	5 (9,1)
Signes respiratoires		
Toux sèche	179 (53)	38 (69,1)
Toux grasse	93 (27,5)	
Dyspnée	138 (40,8)	1 (1,8)
Respiration courte		32 (58,2)
Oppression thoracique	88 (26)	35 (63,6)
Signes digestifs		
Diarrhées	43 (12,7)	3 (5,5)
Nausées	13 (3,8)	1 (1,8)
Douleurs abdominales		3 (5,5)
Vomissements		1 (1,8)
Autres symptômes		
Myalgies ‡	16 (4,7)	11 (20)
Pharyngite	13 (3,9)	
Vertiges	13 (3,8)	1 (1,8)
Céphalées	12 (3,5)	3 (5,5)
Compte lymphocytaire /mm ³ [EIQ]	900 [590-1290]	890 [0-6000]

Sauf précisé autrement, les résultats sont présentés sous forme de nombre et pourcentage ; EIQ : écart interquartile entre 1^{er} et 3^e quartile ; * : résultats du sous-groupe de plus de 65 ans uniquement ; ‡ : association de myalgies et arthralgies non différenciées dans Chen et al. [7].

sur une identification des symptômes réalisée a posteriori à partir des dossiers médicaux, avec un possible biais de recueil. Cinquièmement, ces séries rétrospectives ont été réalisées au tout début de l'épidémie en Chine, alors même que la pathologie et ses symptômes étaient encore mal connus et répertoriés en population générale. Ainsi, certains symptômes tels que l'anosmie ou la dysgueusie rapportés plus tard avec des fréquences importantes en population générale [10, 11] n'apparaissent pas dans les deux études. Sixièmement, concernant la causalité, si la durée du suivi était adaptée à une évaluation correcte de la symptomatologie des patients dans les deux études, la

Tableau 2. Evaluation de la qualité méthodologique des études retenues par la revue systématique.**Table 2.** Methodological quality of studies selected by the systematic review.

	Wang et al. [6]	Chen et al. [7]
Score global	3/6	4/6
Détails du score		
Sélection adéquate	0	0
Vérification suffisante de l'exposition	1	1
des résultats	0	0
Causalité plausible		
causes alternatives exclues	0	1
suivi suffisant	1	1
Rapport suffisamment détaillé	1	1

non-imputabilité des symptômes à d'autres étiologies n'a pas été recherchée dans l'étude de Wang et al. [6], contrairement à celle de Chen et al. [7]. Il n'y avait notamment pas de notion de prélèvements bactériologiques associés en cas de pneumopathie avec fièvre, ni de recherche de co-infections notamment par l'influenza alors même que cette association est régulièrement rapportée [12].

Les résultats de ces deux études ne permettent pas à ce jour de se faire une idée précise du tableau clinique des personnes âgées et très âgées infectées par le Covid-19. Ceci est d'autant plus dommageable que la sémiologie des adultes âgés diffère habituellement de celle rencontrée chez les adultes plus jeunes. Ainsi, l'absence de données sémiologiques de la maladie dans cette population pourrait être à l'origine d'un retard diagnostique chez les patients âgés, avec comme conséquence un décalage dans l'instauration des mesures d'isolement et un risque de dissémination et d'épidémie. Cette singularité a été récemment suggérée dans une étude de cas au sein d'un Ehpad ayant testé l'ensemble de ses 83 résidents aux USA [13]. Cette série de cas, à interpréter avec précaution du fait de l'effectif limité (seulement quatre cas), rapporte tout de même que trois des quatre résidents testés positifs ne présentaient aucun symptôme dans les 14 jours précédant le test. Ainsi, il apparaît indispensable de conduire dès à présent des études visant à préciser la symptomatologie du Covid-19 dans une population réellement gériatrique ; tout particulièrement la symptomatologie des 72 premières heures de l'infection afin de favoriser la mise en place des mesures barrières le cas échéant.

D'autres éléments concernant la symptomatologie de l'infection à SARS-CoV-2 méritent d'être soulignés. Tout d'abord, il semble exister une grande dispersion des valeurs

de prévalence de certains symptômes, notamment de la dyspnée, ce qui est probablement expliqué par le caractère subjectif de ce symptôme rapporté. Ainsi, il serait plus pertinent dans de prochaines études d'évaluer la fonction respiratoire sur des critères objectifs tels que la fréquence respiratoire par exemple. De même, il existe une importante hétérogénéité des symptômes gastro-intestinaux [14], qui se répartissent en population générale de la façon suivante : 26,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95% : 16,2-40,8) d'anorexie, 10,2 % (IC95% : 6,6-15,3) de nausées/vomissements, 12,5 % (IC95% : 9,6-16,0) de diarrhées, et 9,2 % (IC95% : 5,7-14,5) d'inconfort/douleur abdominale [14]. Le détail de la prévalence de ces symptômes gastro-intestinaux dans la population gériatrique devrait également être étudiée dans les études à venir. Enfin, il nous semble important d'évoquer la symptomatologie ORL, notamment l'anosmie récemment mise en lumière au cours du Covid-19 et décrite pour la première fois par Gane *et al.* [15], mais aussi la dysgueusie-agueusie. A ce jour, seules deux études transversales chez l'adulte jeune indiquent des données de prévalence autour de 68 % à 86 % pour l'anosmie, et autour de 71 % à 89 % pour la dysgueusie [10, 11]. Cette prévalence devrait également être spécifiquement évaluée dans la population gériatrique, et ce d'autant qu'il existe une diminution des capacités olfactives [16] et dans une moindre mesure gustatives [17] avec l'avancée en âge.

Conclusion

Cette revue systématique de la littérature révèle un manque de données concernant la symptomatologie du

Covid-19 chez les plus de 70 ans, et une absence totale chez les personnes très âgées fragiles qui définissent communément la population gériatrique. De telles informations sémiologiques au cours des premiers jours de l'infection seraient pourtant de première importance, notamment chez les résidents d'Ehpad, afin d'évoquer le diagnostic à bon escient et être ainsi en mesure d'instaurer les mesures barrières dans les meilleurs délais. L'enquête nationale PUGG (Pratiques et usages en gériatrie et en gérontologie) Express de la Société française de gériatrie et gérontologie (<https://sfgg.org/actualites/enquete-pugg-express-2-symptomes-du-covid-19-en-geriatrie/>) permettra de combler ce scotome sémiologique.

Points clés

- Seules deux études sur les symptômes du Covid-19 chez la personne âgée, regroupant au total 394 cas chinois avec un âge moyen inférieur à 75 ans, ont été publiées au 13 avril 2020.
- Les symptômes de Covid-19 présents chez plus de 10 % des patients étaient : fièvre, toux sèche, dyspnée, asthénie, anorexie, oppression thoracique, diarrhées, ainsi qu'une lymphopénie sur le plan biologique.
- Il n'existe actuellement pas de données concernant la sémiologie du Covid-19 en population gériatrique très âgée fragile, notamment chez les résidents d'Ehpad.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020 ; 20(5) : 533-4.
2. Santé Publique France. *Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France et Monde Santé Publique France*. Santé Publique France, 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde#block-242818>
3. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, *et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020 [Epub ahead of print].
4. Veritas Health Innovation. *Covidence (systematic review software)*. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation, 2014, www.covidence.org.
5. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* 2018 ; 23 : 60-3.
6. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, *et al.* Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *J Infect* 2020 ; S0163-4453(20)30146-8. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.019.
7. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020 ; glaa089. doi:10.1093/gerona/glaa089.
8. Muller M. *728 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2015. Premiers résultats de l'enquête EHPA 2015*. Melbourne, Australia: DREES, 2017, <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1015.pdf>.
9. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.

- 10.** Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 ; 10.1002/alar.22579. doi:10.1002/alar.22579.
- 11.** Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siati DRD, Horoi M, Bon SDL, Rodriguez A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 [Epub ahead of print].
- 12.** Khodamoradi Z, Moghadami M, Lotfi M. Co-infection of coronavirus disease 2019 and influenza A: a report from Iran. *Arch Iran Med* 2020 ; 23 : 239-43.
- 13.** Roxby AC, Greninger AL, Hatfield KM, Lynch JB, Dellit TH, James A, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 among residents and staff members of an independent and assisted living community for older adults – Seattle, Washington, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 ; 69 : 416-8.
- 14.** Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, TsO E, Liu R, *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology* 2020 ; S0016-5085(20)30448-0. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- 15.** Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Rhinology* 2020 ; 10.4193/Rhin20.114. doi:10.4193/Rhin20.114.
- 16.** Zhang C, Wang X. Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017 ; 40 : 45-50.
- 17.** Cowart BJ. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Dis* 2011 ; 17 : 2-6.