# Haut Conseil de la santé publique

## AVIS

## relatif à l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19

23 juillet 2020

Le Haut Conseil de la santé de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 15 juillet 2020.

La DGS sollicite l'expertise du HCSP afin d'étudier l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19.

Il est demandé au HCSP, en complément de son avis du 19 juin relatif à la reprise d'activité des personnes à risque de forme grave de Covid-19, de se prononcer sur l'opportunité de distinguer, parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19, des personnes « à très haut risque vital», constituant une population plus restreinte, pour lesquelles des recommandations spécifiques quant à la reprise de l'activité professionnelle pourraient être formulées. Le cas échéant, le HCSP doit prononcer un avis relatif:

- à la possibilité pour ces personnes de reprendre une activité professionnelle lorsque le télétravail n'est pas possible et que l'organisation du travail ne permet pas à tout moment une distance physique d'au moins un mètre ;
- aux gestes barrières qui leur sont applicables, en particulier concernant le port du masque.

### Le HCSP a pris en compte

### 1. La liste des personnes à risque de forme grave de Covid-19

Les facteurs prédictifs de gravité du Covid-19 ont été décrits dans les avis du HCSP du 31/03/2020 puis du 20/04/2020 [1, 2].

Les données récentes de la littérature et des bases de données des systèmes de surveillance mis en place au niveau national, européen et international permettent d'affiner la liste des situations (caractéristiques démographiques, antécédents et situations cliniques) à risque de forme grave de Covid-19.

Les bases de données disponibles sont celles de Santé publique France, de l'OpenSAFELY platform du Royaume Uni (rapportant le rapport de risque (hazard ratio, HR) pour un décès hospitalier) [3] et celles des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux USA



*Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification*

## 1.1 Données démographiques

- En France, 8 886 patients étaient hospitalisés pour covid-19 au 20/07/2020, dont 634 en réanimation.

  Selon le point épidémiologique hebdomadaire de Santé Publique France du 9 juillet 2020 [4], parmi les 105 152 patients ayant été hospitalisés depuis le 1er mars, l'âge médian était de 72 ans et 53% étaient des hommes. La répartition selon les classes d'âge confirme que celles des 65 ans et plus représentaient 75% des hospitalisations, et 52 % des admissions en réanimation, la classe d'âge 45-64 ans représentant 19 % des hospitalisations. Parmi les 19 457 patients décédés, 89% étaient âgés d'au moins 65 ans, 71% de 75 ans et plus et 59% étaient des hommes.

  L'analyse des cas répertoriés au 9 juillet 2020 montre que 53% des personnes admises en réanimation étaient des hommes [4].

  Le Bulletin épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France du 9 juillet 2020 montre qu'au moins 92% de l'ensemble des cas de Covid-19 décédés sont âgés de 65 ans ou plus [4]

- Aux USA, les données des CDC confirment aussi qu'un âge d'au moins 65 ans est significativement associé au risque d'hospitalisation pour Covid-19. Elles suggèrent que les facteurs ethniques associés à ce risque, en analyse multivariée, y compris après ajustement sur les comorbidités identifiées, pourraient être liées à l'accès aux soins (absence de couverture sociale), à d'autres déterminants sociaux de santé, ou à d'autres biais possibles [5].

- Au Royaume Uni, l'analyse des données issues d'une cohorte anglaise générée à partir de données communautaires et hospitalières constituées à partir de la plateforme OpenSAFELY [6] montre que les caractéristiques suivantes sont associées au risque de décès hospitalier lié au covid-19 [3]

  - le genre masculin avec un HR de 1,99 (1,88-2,10) ;
  - l'âge, avec, pour une référence entre 50 et 60 ans, un HR de 2,09 (1,84-2,38) pour les 60-70 ans, un HR de 4,77 (4,23-5,38) pour les 70-80 ans et un HR de 12,64 (11,19-14,28) pour les 80 ans et plus, alors que pour les 40-50 ans, le HR est de 0,31 (0,25-0,39) et de 0,07 (0,05-0,10) pour les 18 -39 ans ;
  - l'ethnie, avec un HR de 1,71 (1,44-2,02) pour l'origine africaine et de 1,62 (1,43-1,82) pour l'origine asiatique ;
  - des facteurs socio-économiques (niveau de revenu) avec un HR de 1,75 (1,60-1,91) pour le quintile le plus défavorisé *vs* le quintile le plus favorisé.

- Une publication récente rapporte une association entre d'une part ethnie et facteurs socio-économiques et d'autre part risque d'infection par SARS-CoV-2 : ainsi, dans une étude, l'Odds ratio ajusté pour un résultat positif de test de détection du SARS-CoV-2 est de 4,75 (IC 95% 2·65–8·51) pour les personnes noires (n=36 [62,1%]) versus les personnes caucasiennes (n=388 [15,5%]), de 4,59, IC 95% 3·57–5·90 pour les personnes vivant en zone urbaine (n=476/ 1816 [26,2%]) versus en zone rurale (n=111/1986 [5,6%]), et de 2,03, IC 95% 1,51–2,1) pour celles vivant en zone les plus défavorisées (n=197/688 [29,5%]) versus les moins défavorisées (n=143/1855 [7,7%]) [7]. Une autre étude, portant

néanmoins sur un effectif plus faible, ne retrouve pas d'association entre statut socio-économique et sévérité du Covid-19 [8].

## 1.2 Comorbidités

La liste des pathologies chroniques établie dans les avis HCSP du 31 mars 2020 et du 20 avril 2020 [1, 2] reste d'actualité, et les données actualisées au 28 juin 2020 permettent de grader leur impact sur le risque de forme grave de Covid-19. Néanmoins, elles ne fournissent pas de précision sur les caractéristiques évolutives de chacune des pathologies, en particulier les plus fréquentes, permettant de déterminer des seuils à partir desquels il existe un risque réel ou significativement plus élevé de forme grave.

Selon les données de Santé publique France :

Il a été montré que 77% des 3784 patients admis en réanimation du 16 mars au 17 mai 2020 avaient au moins une comorbidité, proportion probablement sous-estimée du fait de l'inclusion tardive de l'hypertension artérielle et des pathologies hépatiques dans le recueil systématique des comorbidités ; en ne considérant que les cas signalés à partir du 6 avril, cette proportion était de 83%, et de 36% pour l'HTA, 1% pour les pathologies hépatiques. Le détail de la fréquence des comorbidités dans le recueil global est le suivant : surpoids ou obésité (IMC ≥25kg/m2) : 33% (dont surpoids (IMC [25-30] : 10%, obésité modérée (IMC [30-35]) : 10%, obésité sévère (IMC [35-40]) : 5%, obésité morbide (IMC ≥ 40) : 7% ; IMC non renseigné : 1%) ; diabète : 25% ; pathologie cardiaque : 19% ; pathologie pulmonaire : 16% ; immunodéficience : 7% ; pathologie rénale : 6% ; pathologie neuro-musculaire : 3% ; grossesse < 1% ; autre : 10% ; non renseigné : 2% [9].

L'analyse des décès certifiés par voie électronique avec une mention de Covid-19 dans les causes médicales de décès du 1er mars au 06 juillet 2020 montre que les patients avec au moins une comorbidité représentent 66% des cas répertoriés. Parmi les personnes ayant une ou des comorbidité(s), celles avec pathologie cardiaque antérieure sont les plus représentées (34%), suivies par celles ayant une hypertension artérielle (25%), puis un diabète (16%), une pathologie respiratoire chronique (13%), une maladie rénale chronique (13%), une pathologie neurologique (incluant les pathologies neurovasculaires et neuromusculaires) (9%), une obésité (6%) et une immunodéficience (2%) [4].

Selon les différentes sources de données récentes : les informations apportées par l'actualisation des données disponibles sont les suivantes :

### a) Pour la fréquence globale des comorbidités

Elle est de 25% en cas d'admission en réanimation ou intubation ou décès, parmi les 1590 patients avec Covid-19 confirmé de l'étude nationale menée en Chine par Guan et al. ; le HR était de 1,79 (1,16-2,77) pour les patients avec au moins une comorbidité et de 2,59 (1,61-4,17) pour les patients avec au moins deux comorbidités [10].

### b) Pour chacune des populations avec affections et situations cliniques de la liste définie dans l'avis du 20 avril 2020

- **Personnes avec antécédents cardiovasculaires** : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales),

antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV :

Données de Santé publique France :

- HTA : 36% des patients admis en réanimation du 6 avril au 18 mai avaient une HTA [9], qui représente en fréquence la deuxième (25%) des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4].
- Antécédents cardiaques : 19% des patients admis et 31% de ceux décédés en réanimation du 16 mars au 17 mai 2020 avaient une pathologie cardiaque antérieure [9]. Une pathologie cardiaque antérieure est la première, en fréquence (34%), des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4].

Données de la cohorte anglaise : en termes de risque de décès hospitalier,

- Le HR rapporté pour les maladies cardio-vasculaires chroniques, (définies comme l'insuffisance cardiaque chronique, l'ischémie myocardique, les maladies valvulaires ou congénitales sévères nécessitant un suivi à vie) est de de 1,27 (1,20-1,35)
- Le HR observé pour les maladies cérébro-vasculaires /démences est de 1,79 (1,67-1,93) ;
- L'HTA n'apparait pas comme un facteur de risque (HR 0,95 (0,89-1,01) [3].

Dans l'étude de Gan et al. portant sur 1590 patients, l'HTA est la comorbidité la plus fréquemment observée chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés (16% des cas) et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique, le HR est de 1,58 (1,07-2,32) [10].

Petrilli et al. listent l'insuffisance cardiaque comme l'un des facteurs de risque de forme critique de Covid-19 les plus forts observés parmi les patients new-yorkais, avec un odds-ratio de 1,9 (1,4-2,5) [11].

- **Diabétiques, non équilibrés ou présentant des complications**

  Données de Santé publique France : le diabète, sans autre précision, est listé d'une part comme présent chez 25% et 31% des patients admis et décédés en réanimation, respectivement [9], d'autre part comme la troisième (16%), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4] ;

  Données de la cohorte anglaise : le ratio de risque est décrit comme variant en fonction du niveau de contrôle du diabète avec un HR de 1,50 (1,40-1,60) pour le diabète contrôlé (HbA1c < 58 mmol/mol), et de 2,36 (2,18-2,56) en cas de non-contrôle glycémique (HbA1c > 58 mmol/mol) [3].

  Dans l'étude de Guan et al., le diabète était la deuxième comorbidité, en fréquence, chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés, et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique le HR était de 1,59 (1,03-2,45) [10].

- **Personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale** (broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment) :

  Données de Santé publique France : cette pathologie est listée comme présente chez 16% et 22% des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et

comme la troisième (16%), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9] ;

Données de la cohorte anglaise : le risque est rapporté et précisé pour les maladies respiratoires chroniques autres que l'asthme (BPCO, maladies fibrosantes pulmonaires, dilatation des bronches, mucoviscidose), avec un HR de 1,78 (1,67-1,90), et pour l'asthme avec un HR de 1,11 pour l'asthme sans traitement corticoïde récent, et de 1,25 (1,08-1,44) en cas de traitement corticoïde récent [3].

L'analyse multivariée de Cummings et al. menée chez 1150 adultes avec Covid-19 confirmé, dont 22% avec forme critique observe un HR ajusté pour les maladies respiratoires chroniques de 2,94 (1,48–5,84) [12] ; Bhargava et al. rapportent une fréquence de cette pathologie plus élevées lors de formes sévères 27% versus 18%, p= 0,03) [8].

- Patients ayant une insuffisance rénale chronique dialysée

  Données de Santé publique France : l'existence d'une maladie rénale chronique est répertoriée chez 6% et 9% des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 12% des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9] ;

  D'après les données de la cohorte anglaise le HR associé à cette comorbidité, définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) de moins de 60 ml/mn/1,73 $m^2$ est de 1,72 (1,62-1,83) [3].

  Une étude portant sur 3391 patients avec Covid-19 confirmé, dont 210 (6,2%) étaient porteurs d'une maladie rénale chronique rapporte que la proportion de patients âgés était plus élevée dans ce groupe de population, et que dans une analyse sans ajustement sur l'âge, les risques de décès et d'intubation sont plus élevés (risque relatif [IC 95%] 2,51 [1,82–3,47], p < 0,001 et 2,05 [1,40–3,01], p < 0,001, respectivement). En stratifiant la population de l'étude par classes d'âge, les auteurs ont observé un risque significativement plus élevé de décès chez les patients de 60 à 79 ans, mais pas chez ceux de 80 ans ou plus. Ils rapportent aussi un risque plus élevé de décès par fibrillation auriculaire, défaillance cardiaque, et ischémie myocardique en cas de maladie rénale chronique [13].

  Une autre étude, portant sur 197 patients rapporte qu'une maladie rénale préexistante ou aigüe est un critère prédictif indépendant d'évolution vers une forme grave de Covid-19 [8].

- Personnes présentant une obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kgm2) :

  Données de Santé publique France : 33% et 28% des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, avaient un surpoids ou une obésité. Plus précisément ces pourcentages étaient de 10% et 9% pour ceux ayant un surpoids (IMC [25-30[), 10% et 8% pour ceux ayant une obésité modérée (IMC [30-35[), 5% et 4% pour ceux ayant une obésité sévère (IMC [35-40[) et 7% chez ceux ayant une obésité morbide (IMC ≥ 40) [9] L'existence d'une obésité compte pour 6% des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9] ;

  Données de la cohorte anglaise : les HR selon l'index de masse coporelle sont les suivants : surcharge pondérale (30-34,9 kg/$m^2$) : HR 1,27 (1,18-1,36), obésité (35-39,9kg/$m^2$) : HR 1,56 (1,41-1,73), obésité morbide (≥40 kg/$m^2$) : HR 2,27 (1,99-2,58) [3].

  Caussy et al. rapportent une association significative entre la prévalence de l'obésité et les formes sévères de Covid-19, et concluent que l'obésité est un facteur de risque d'évolution défavorable de Covid-19, augmentant le risque d'admission en unité de

soins intensifs, à partir de l'analyse rétrospective des dossiers de 340 patients avec forme sévère de Covid-19 et de ceux de patients admis en unité de soins intensifs sans Covid-19 entre 2007 et 2014 [14].

Une étude menée à New York sur 5279 patients souligne aussi l'association entre obésité et risque de forme critique de Covid-19 avec un HR de 1,5 (1-2,2) en cas d'IMC supérieur à 40 [12].

- Patients atteints de cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier rapporté pour les cancers solides est de 1,56 (1,29-1,89) en cas diagnostic porté dans l'année, et de 1,19 en cas de diagnostic fait dans les 5 ans et non significatif en cas de diagnostic plus ancien [3].

  Parmi 5688 patients avec COVID-19 rapportés par Miyashita, les 334 patients (6%) avec cancer (57, 56, 23, 18, et 16 patients avec cancer du sein, de la prostate, du poumon, de la vessie, et du colon, respectivement) avaient, dans une analyse sans ajustement sur les classes d'âge, un risque significativement plus élevé d'intubation, avec un RR de 1,89 (IC 95% 1,37 2,61), mais un taux de décès non différent. Après ajustement sur les classes d'âge, le risque d'intubation demeurait significativement plus élevé chez les patients cancéreux âgés de 66 à 80 ans (RR 1,76 (IC 95% 1,15-2,70), mais pas dans les autres classes d'âge. Les patients cancéreux de moins de 50 ans avaient un taux de mortalité plus élevé (RR 5,01 IC 95% 1,55-16,2) [15].

  Kuderer et al ont analysé les causes de mortalité dans les 30 jours suivant le diagnostic de Covid-19 chez des patients atteints de cancer, par régression logistique partiellement ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et l'obésité, et montré que les facteurs significativement associés étaient l'âge, le sexe masculin, le nombre de comorbidités, le tabagisme, un statut de performance d'au moins 2, et le caractère évolutif du cancer (Odds ratio ajusté cancer actif versus en rémission à 5,20 (2,77-9,77). Le type de cancer et de traitement anticancéreux n'étaient pas associés à la mortalité [16].

- Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise : médicamenteuse (chimiothérapie anti cancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive) ; infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 <200/mm3 ; consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ; liée à une hémopathie maligne en cours de traitement

  Données de Santé publique France : un déficit immunitaire est rapporté chez 7% et 10% des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 2 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique [4, 9] ;

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est de 3,52 (2,41-5,14) pour les hémopathies malignes actives (diagnostic dans l'année) ; il est de 4,27 (3,20-5,70) pour les transplantations d'organe et de 1,69 pour les immunodéficiences incluant l'infection VIH, les déficits immunitaires permanents, les anémies aplastiques et les déficits immunitaires transitoires dans l'année précédente. Celui du groupe de maladies lupus, polyarthrite rhumatoïde et psoriasis est de 1,23 (1,12-1,35) [3].

- Patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins

  Données de Santé publique France : parmi 1855 cas admis en réanimation entre le 6 avril et le 18 mai 2020, les personnes avec pathologie hépatique préexistante représentaient 1% de l'effectif, et 4% des personnes décédées en réanimation [9].

Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est 1,61 (1,33-1,95) pour les maladies hépatiques chroniques [3].

- **Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie**

  Données de la cohorte anglaise : le HR de décès hospitalier est 1,41 (0,93-2,12) pour les asplénies (splénectomies, drépanocytose et autres atteintes spléniques fonctionnelles) [3].

- **Les femmes enceintes, au troisième trimestre de la grossesse, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées.**

  Données de Santé publique France : 17 femmes enceintes ont été admises en réanimation entre le 17 mars et le 18 mai 2010, représentant moins de 1% des personnes dont l'état a justifié une admission en réanimation [9].

c) **D'autres pathologies sont rapportées comme associées au risque décès hospitalier lié au covid-19 dans la base de données de Santé publique France des patients admis en réanimation et dans la base de données hospitalière OpenSAFELY platform du Royaume Uni :**

- **Pathologie neuro- musculaire** : présente chez respectivement 3% et 7% des patients admis et décédés en réanimation [9] ; et avec un HR de décès hospitalier de 2,46 (2,19-2,76) pour les affections suivantes, pouvant altérer la fonction respiratoire : maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive [3].

d) **Données récentes de l'étude récente de Gupta et al.**

Gupta et al. [17] ont analysé une série de 2215 patients hospitalisés en service de réanimation dans 66 hôpitaux nord-américains du 4 mars au 4 avril 2020, d'âge moyen de 60,5 ans [SD 14,5]; dont 1436 (64,8%) de sexe masculin, 1738 (78,5%) avec au moins une comorbidité chronique. À 28 jours de l'admission en soins intensifs, 784 patients (35,4 %) étaient décédés, 824 (37,2 %) étaient sortis et 607 (27,4 %) étaient toujours hospitalisés. À la fin du suivi de l'étude (médiane, 16 jours ; IQ, 8-28 ), 875 patients (39,5%) étaient décédés, 1203 (54,3 %) étaient sortis, et 137 (6,2 %) toujours hospitalisés.

Les facteurs indépendamment associés au décès comprenaient l'âge (80 ans vs 40 ans : OR, 11,15; IC 95 %, 6,19-20,06), le sexe masculin (OR, 1,50; IC 95 %, 1,19-1,90), l'indice de masse corporelle élevé (40 vs 25 : OR, 1,51; IC 95 %, 1,01-2,25), la maladie coronarienne (OR, 1,47; IC 95 %, 1,07-2,02), un cancer évolutif (OR, 2,15; IC 95%, 1,35-3,43), et la présence d'hypoxémie (PaO2:FIO2<100 vs >100 300 mm Hg: OR, 2,94; IC 95%, (2,11-4,08), une maladie hépatique (score d'évaluation séquentielle d'insuffisance hépatique de 2 vs 0: OR, 2,61; IC 95%,(1,30–5,25), et une maladie rénale (score séquentiel d'insuffisance rénale de 4 vs 0 : OR, 2,43; IC 95%, (1,46–4,05) à l'admission de soins intensifs.

Les patients admis dans des hôpitaux ayant moins de lits de soins intensifs avaient un risque plus élevé de décès (50 vs 100 lits de soins intensifs : OR, 3,28; IC à 95 %, 2,16-4,99).

Le risque de décès ajusté selon les hôpitaux est très variable, de 6,6 % à 80,8 %, ainsi que le pourcentage de patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine, du tocilizumab et d'autres traitements de support.

Cette étude permet de conclure qu'il existe des facteurs associés au décès individuels, mais également des facteurs liés au type d'hôpital et modalités de prise en charge, les traitements et les résultats observés variant considérablement d'un hôpital à l'autre.

**Au total, les données disponibles relatives aux facteurs de risque de forme grave de Covid-19 :**

- confirment que l'âge est un facteur de risque à partir de 65 ans et particulièrement après 70 ans ;
- précisent que les trois comorbidités les plus à risque en France sont l'HTA, les pathologies cardiaques et le diabète ;
- confirment le risque des affections initialement listées en raison d'un risque théorique ;
- apportent des informations sur la gradation du risque en fonction de chaque groupe de pathologie ;
- apportent des précisions sur le risque en fonction du stade évolutif pour certaines affections, seulement (diabète, asthme, cancer… ) ;
- ne permettent pas d'évaluer le poids de l'association de comorbidités et de l'âge sur le niveau du risque.

## 2. Le caractère multifactoriel d'évolution vers une forme grave de Covid-19

Le processus d'évolution vers une forme grave de Covid-19 et/ou de décès est probablement multifactoriel, incluant l'âge, la ou les associations de comorbidités, le délai de prise en charge et le type de prise en charge [17].

L'identification des personnes à risque de forme grave de Covid-19 en fonction de leurs comorbidités est rendue encore plus complexe par l'existence probable de facteurs génétiques de vulnérabilité.

Comme pour les autres coronavirus, y compris le MERS-CoV et le SARS-CoV, les variations génétiques individuelles de l'hôte semblent jouer un rôle clé dans la sensibilité, la sévérité et l'issue clinique de la Covid-19 suite à une infection par le SARS-CoV-2.

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, plusieurs études ont déjà apporté des arguments en faveur de facteurs génétiques impactant la sévérité de la Covid-19, comme par exemple le sexe masculin [18, 19] le groupe sanguin A [20] ou le fait d'avoir la peau noire en Europe [9] ou aux USA [21].

A l'échelle génique, des marqueurs de vulnérabilité génétique ont été identifiés sur le gène *ACE2* qui code le récepteur cellulaire du virus [22] et se situe sur le chromosome X (ce qui pourrait expliquer les différences de sensibilité en fonction du sexe) [23] , mais aussi sur d'autres gènes comme celui de la sérine protéase TMPRSS2 qui module la réponse antivirale via les interférons [24]. Certaines variations au sein des loci HLA ou encore des polymorphismes du gène de l'IL-6 pourraient contribuer à affaiblir les mécanismes de défense contre le virus ou faciliter l'éclosion de l' « orage cytokinique » [25]. Des variations dans d'autres gènes comme *CD47*, *MIF* ou *IFNG* pourraient aussi modifier la réponse anti-SARS-CoV-2. Au total, ces variations génétiques peuvent, indépendamment de toute comorbidité, moduler la sensibilité individuelle à la maladie, augmenter ou réduire sa gravité, rendre compte de la diversité des symptômes ou encore affecter en qualité et en

quantité la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2. Ces différents éléments sont discutés en détails dans une revue récente sur le sujet [26].

Une récente publication (Institut Imagine, Paris) dans Science identifie une réduction de la réponse interféron de type 1 chez les sujets présentant une forme grave de Covid-19, s'accompagnant d'une charge virale élevée et d'une réponse inflammatoire de la voie de signalisation NF-kB exacerbée se traduisant par une production excessive de TNF-alpha et d'IL-6. Cette observation pourrait permettre dans l'avenir d'identifier les sujets à risque d'évolution sévère et d'envisager des mesures thérapeutiques adaptées pour prévenir cette évolution [27].

## Le HCSP recommande,

En raison de l'impossibilité de distinguer, au sein de la population française en âge de travailler, parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19 [1, 2], des personnes « à très haut risque vital », faute essentiellement de données disponibles,

- qu'une information relative aux facteurs de risque de forme grave et aux mesures de prévention soient délivrées de manière ciblée et explicite aux populations à risque de forme grave .
- Le HCSP réitère ses recommandations antérieurement formulées dans son avis du 19 juin 2020 relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques :

**Concernant la possibilité de reprendre une activité professionnelle lorsque le télétravail n'est pas possible et que l'organisation du travail ne permet pas à tout moment de respecter une distanciation physique d'au moins un mètre :**

- Le risque d'être exposé, en l'état actuel de l'épidémie, ne parait pas plus important en milieu professionnel qu'en population générale sous réserve de l'application stricte des mesures barrières, notamment le port du masque désormais obligatoire en milieu clos.
- Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 peuvent reprendre une activité professionnelle sous réserve que leur soit donnée la possibilité de mettre en œuvre les mesures barrières renforcées :
  - hygiène des mains renforcée ;
  - respect strict de la distanciation physique en milieu ouvert , à défaut port obligatoire du masque;
  - port obligatoire d'un masque à usage médical en milieu clos, que la distanciation physique soit ou non respectée ;
- Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 doivent porter un masque à usage médical dans les transports collectifs et respecter les règles de distanciation physique;

  Le médecin du travail apprécie la compatibilité de l'aménagement du poste de travail et des mesures de protection avec l'état de santé de la personne à risque de forme grave de Covid-19 et peut prononcer une éviction professionnelle si les conditions d'une reprise du travail en sécurité ne sont pas remplies.

**Concernant la possibilité d'une reprise du travail en présentiel d'une personne à risque de forme grave de Covid-19, y compris lorsque le télétravail est possible :**

- Le télétravail doit être privilégié chaque fois que possible, dans le respect des règles de bonne pratique et de la règlementation en vigueur.
- Si le télétravail est impossible, le travail en présentiel ne peut être envisagé que lorsque les conditions de travail le permettent :

- le poste de travail doit être isolé (bureau individuel ou respect de la distanciation physique) ou pour le moins aménagé pour limiter au maximum le risque d'exposition (horaires, mise en place de protections …) ;
- les consignes habituelles de prévention (mesures barrières, distanciation physique, etc.) doivent être appliquées de façon stricte ;
- les précautions citées ci-dessus s'appliquent également à tout lieu fréquenté par la personne à risque à l'occasion de son activité professionnelle (restaurant d'entreprise, cafétéria, salle de détente…) ;
- le respect des mesures citées dans les avis antérieurs du HCSP [28] s'impose également.

### Concernant les gestes barrières applicables pour les personnes à risque de forme grave de Covid-19, en particulier le port du masque :

- Les gestes barrières applicables sont l'HDM renforcée, le respect de la distanciation physique et le port systématique d'un masque à usage médical lorsque la distanciation physique ne peut être respectée ou en milieu clos.
- Le masque à usage médical doit être changé au moins toutes les 4 heures et avant ce délai s'il est souillé ou humide.
- Le poste de travail ne doit pas être partagé dans la mesure du possible.
- Le poste de travail (surfaces touchées par la personne) doit être nettoyé et désinfecté au moins en début et en fin de poste, en particulier lorsque ce poste est partagé, avec les produits de nettoyage/désinfection habituels. Pour la désinfection, la plupart des désinfectants ménagers courants sont efficaces s'ils respectent la norme de virucidie pour les virus enveloppés (NF EN 14476 + A2 : 2019). Il convient de suivre les instructions du fabricant pour tous les produits de nettoyage et de désinfection (ex. la concentration, la méthode d'application et le temps de contact).

**Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions, notamment lorsque les résultats des essais randomisés en cours seront disponibles**

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 23 juillet 2020 par le bureau du collège du HCSP

## Références


1. Avis HCSP 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
2. Avis HCSP du 20 avril 2020 relatif à l'actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2521-4. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
4. Santé publique France, point épidémiologique du 9 juillet 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020
5. Killerby M.E et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vol. 69 June 17, 2020, U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020
6. Plateforme Open safely (Royaume-Uni) : https://opensafely.org/
7. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, 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 [published online ahead of print, 2020 May 15]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30371-6. doi:10.1016/S1473-3099(20)30371-6
8. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, et al. Predictors for Severe COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2020 May 30]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa674. doi:10.1093/cid/ciaa674
9. Bulletin épidémiologique du 21 mai 2020 : https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID-19%20:%20point%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20du%2021%20mai%202020
10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55(5):2000547. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00547-2020
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966. Published 2020 May 22. doi:10.1136/bmj.m196
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2
13. Yamada T, Mikami T, Chopra N, Miyashita H, Chernyavsky S, Miyashita S. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. Int Urol Nephrol. 2020;52(7):1405-1406. doi:10.1007/s11255-020-02494-y
14. Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(7):562-564. doi:10.1016/S2213-8587(20)30160-1

15. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. Ann Oncol. 2020;S0923-7534(20)39303-0. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.006

16. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9

17. Gupta S etal. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596

18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

20. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283.

21. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458-464. Published 2020 Apr 17. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3

22. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. medRxiv. 2020 doi:10.1101/2020.04.03.20047977.

23. Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJ. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.05.026633.

24. Russo R, Andolfo I, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor MPRSS2 in different populations. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.23.057190.

25. Kirtipal N, Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. J Biomol Struct Dyn. 2020;1-4. doi:10.1080/07391102.2020.1776640.

26. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. Immunol Rev. 2020;10.1111/imr.12897. doi:10.1111/imr.12897.

27. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. Science. 2020;eabc6027. doi:10.1126/science.abc6027.

28. Avis HCSP, Coronavirus SARS-CoV-2 : risque de transmission du virus sous formes d'aérosols en milieu intérieur et extérieur

https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=809

## Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)
Envoyé : mercredi 15 juillet 2020 11:29
À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); GUILBERT, Philippe (DGS/MSR); FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP) Cc : PLANEL, Maurice-Pierre (DGS); DECOOPMAN, Stéphanie (DGOS/DIRECTION/DIR); BRAHIC, Olivier (DGS/VSS) Objet : Saisine du HCSP à la demande du directeur de cabinet du PM

Monsieur le Président, Cher Franck,

Dans le cadre de l'évolution du niveau de circulation du virus et de la reprise progressive de l'activité en France, nous souhaiterions solliciter votre avis sur la progression des connaissances sur les risques de transmission du virus SARS-CoV-2 afin d'étudier l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19.

Par conséquent, en complément de votre avis du 19 juin relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques, pourriez-vous formuler des préconisations sur les sujets suivants, afin de faire évoluer le cas échéant les recommandations concernant l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 :

- L'opportunité de distinguer, parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19, des personnes « à très haut risque vital », population plus restreinte, pour lesquelles des recommandations spécifiques quant à la reprise de l'activité professionnelle pourraient être formulées ;
- Le cas échéant, pour ces personnes :
  - La possibilité de reprendre une activité professionnelle lorsque le télétravail n'est pas possible et que l'organisation du travail ne permet pas à tout moment une distance physique d'au moins un mètre ;
  - Les gestes barrières applicables, en particulier concernant le port du masque ;

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

Je souhaite recevoir vos préconisations pour le 20 juillet 2020 après-midi.

Amitiés,
Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON
Directeur général de la Santé.
PARIS 07 SP, FRANCE
Tél : + 33 1 40 56 40 40 ou 53 19
www.solidarites-sante.gouv.fr
[cid:image001.png@01D60F4B.62F70CD0]
[Cartouche_gestes-barrieres_600px-4]

## Annexe 2 : composition du groupe de travail

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs MIME

Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Michel SETBON, HCSP, CsRE

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 23 juillet 2020

**Haut Conseil de la santé publique**

**14 avenue Duquesne**

**75350 Paris 07 SP**

**www.hcsp.fr**