



Jean-Sébastien Cadwallader<sup>1,2</sup>,  
Julien Le Breton<sup>3,4,5,6</sup>, Alain Lorenzo<sup>1</sup>,  
Jean-Pierre Lebeau<sup>7,8</sup>, Denis Pouchain<sup>7,9,10</sup>

1. Sorbonne Université, département de médecine générale, France.

2. Sorbonne Université, UPMC Université Paris 6, Inserm, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (IPLESP, UMRS 1136), F75012 Paris, France.

3. Département universitaire de médecine générale, Université Paris-Est Créteil.

4. Inserm U955, Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe CEpiA (Clinical Epidemiology and Ageing).

5. Société française de médecine générale (SFMG).

6. Centre de santé universitaire Salvador-Allende, La Courneuve.

7. Département universitaire de médecine générale de l'Université de Tours.

8. Université de Tours, EA7505 EES.

9. Membre du conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants (CNGE).

10. Ancien rédacteur en chef de la revue *exercer*.

[jscadwallader@yahoo.fr](mailto:jscadwallader@yahoo.fr)

*exercer* 2020;164:261-5.

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/>

# Le carré de White et Green et la loi d'inverse opportunité : deux concepts en soins primaires au service de la prise en charge des patients atteints de la Covid-19

*The ecology of medical care and the law of inverse opportunity: two concepts in primary care useful for the management of patients with Covid-19*

## CONTEXTE

La phase aiguë de l'épidémie française liée au virus Sars-CoV-2 est derrière nous, avec une décline depuis le mois d'avril, après un pic relevé au 6 avril 2020 à 1 400 décès en 24 heures<sup>1</sup>. Pendant la période de confinement, la Direction générale de la santé (DGS) a fourni des statistiques quotidiennes dans le cadre de conférences de presse animées principalement par le Pr. Salomon. L'objectif de ces conférences était de fournir à la population un bilan quotidien objectif et honnête, grâce à un travail fastidieux de recueil de données effectué par les agences régionales de santé (ARS)<sup>2</sup>. Les indicateurs traditionnels de santé publique comme les taux de mortalité et de morbidité sont utiles pour définir les profils de morbidité et les caractéristiques démographiques des populations qui souffrent d'une maladie spécifique. Pour évaluer l'adéquation des ressources du système de santé, il est également indispensable de comparer les besoins de soins médicaux de la population et les ressources territoriales du système de santé. Les centres de détection du Covid-19, les hôpitaux se sont organisés au mieux pour procurer

des chiffres quotidiens, sans précédent en termes de santé publique hospitalière. Santé publique France (SPF) a publié chaque semaine des chiffres précis en termes d'admissions aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles, de séjours en réanimation, de décès, et secondairement de données épidémiologiques en provenance des établissements hospitaliers pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), du réseau Sentinelles, et du réseau SOS Médecins<sup>1</sup>. Malheureusement, ces chiffres n'ont pas tenu compte des données issues de la médecine générale (MG) et plus globalement des soins primaires.

Les systèmes de soins primaires diffèrent selon les pays. Ils ont tout de même en commun les missions de premier recours, de dépistage, de soins non programmés pour des populations non sélectionnées, dans des secteurs extrahospitaliers<sup>3</sup>. Selon les pays, les données étaient soit hétérogènes, soit manquantes. En France, MG France a publié des enquêtes permettant, à partir d'un panel représentatif de médecins généralistes, d'estimer le nombre de patients suspects de Covid-19<sup>4</sup>. Cependant, il ne s'agissait que d'estimations, et ces données n'ont pas été reprises par la DGS et SPF, hor-



mis lors de synthèses ponctuelles. Malgré les initiatives volontaires des sociétés savantes de médecine générale, regroupées dans le Collège de la médecine générale (CMG), il n'existe pas de recueil de données homogène et exhaustif en soins primaires, alors que pendant vingt ans (1992-2012)<sup>5</sup> la Société française de médecine générale (SFMG) a montré qu'il était possible de recueillir des données médicales en continu dans son observatoire.

Depuis la création des centres hospitalo-universitaires (CHU) en 1958 qui concentrent le pouvoir de la recherche et de l'enseignement de la médecine dans les hôpitaux, le système de soins primaires « extrahospitalier » a été écarté des structures de recherche dédiées et d'enseignement spécifique, bien que cette identité des soins primaires soit revendiquée par les sociétés savantes de médecine générale<sup>6</sup>. Avec l'aide des syndicats, celles-ci ont finalement instauré une filière universitaire de médecine générale et une identité de médecine générale, mais toujours pas de structures organisées nationalement et reconnues par le ministère et les politiques<sup>7</sup>. Selon nous, la gestion de la crise sanitaire par l'État a été un exemple de méconnaissance, voire de déni, de la réalité des soins primaires, constitués notamment de médecins généralistes capables de détecter, tester et isoler les patients, tout en abondant un recueil de données malgré l'absence de système organisé.

L'identité des soins primaires est soutenue par un socle bibliographique de référence riche et des concepts spécifiques applicables quel que soit le système de soins. Deux concepts principaux, rappelés régulièrement par les universitaires de médecine générale mais peu ou pas relayés par les médias, illustrent la pertinence des soins primaires en épidémiologie et en thérapeutique en termes de prise en charge des patients atteints de la Covid-19 : le carré de White et de Green et la loi d'inverse opportunité.

### LE CARRÉ DE WHITE ET GREEN : UNE MODÉLISATION EXEMPLAIRE DE L'ÉPIDÉMIE DE LA COVID-19

En 1961, dans *The Ecology of Medical Care*, Kerr White a publié une modélisation du nombre de consultations en médecine générale (en soins primaires), comparé au nombre de consultations en médecine de spécialité, en secteur hospitalier et en secteur universitaire (soins secondaires et tertiaires)<sup>8</sup>. Cette modélisation, faite en Amérique du Nord après une enquête préliminaire britannique, a montré que la majorité des personnes percevant un problème de santé consultaient en secteur de soins primaires, et très peu en secteur hospitalier. Il semblait donc logique que la formation de tous les médecins comporte des stages extrahospitaliers. Cette modélisation a ensuite été reprise par Larry Green en 2001, et précisée<sup>9</sup>. Elle a été très largement relayée par les sociétés savantes de MG dans le monde et appartient naturellement au socle du référentiel métier des futurs médecins généralistes en France<sup>10</sup>. Les éléments principaux à retenir étaient que pour 1 000 personnes exposées mensuellement à un problème de santé aigu ou chronique dans un système de soins occidental, 217 consultaient un professionnel de santé, 113 un médecin généraliste, 13 se rendaient aux urgences, et une seule était hospitalisée en CHU. Ces différences de nombre de consultations avaient pour conséquence une prévalence et une incidence des pathologies différentes selon le niveau systémique de soins (primaires, secondaires et tertiaires), et les médecins généralistes étaient amenés à voir un bien plus grand nombre de patients que les praticiens hospitaliers pour des pathologies à des stades plus précoces et plus indifférenciés.

En utilisant ces données indépendantes de la nature du problème de santé pour l'épidémie de la Covid-19, cette modélisation aurait permis une

gestion gouvernementale très différente et un éclairage plus pertinent pour estimer plus précisément le taux réel de contaminations, de mortalité et de létalité du virus.

Les observations du carré de Green appliquées aux données de l'épidémie de Covid-19, en tenant compte du recueil de données cumulées au cours des trois derniers mois élaboré par le ministère de la Santé et SPF, sont illustrées dans la **figure** :

- l'estimation de l'enquête MG France concernait 1 500 000 personnes consultant pour une forte suspicion de Covid-19<sup>11</sup>. En l'absence de test PCR systématique, cette estimation diagnostique n'a pas pu être biologiquement confirmée. Ce nombre était 10 fois supérieur à celui de cas confirmés par les centres Covid rattachés aux hôpitaux (148 668 au 7 juin 2020), montrant la faible efficacité de tests diagnostiques en soins secondaires pour une épidémie de cette envergure malgré le travail acharné de ces centres<sup>2</sup>. Ceci a eu comme conséquence une sous-estimation massive du nombre total de cas de patients contaminés par le virus ;

- en se référant au carré de Green, 13 personnes parmi les 113 consultant un médecin généraliste sont admises en secteur d'urgence, soit 11,5 %. En utilisant les données de MG France, le carré de Green prévoyait 172 566 passages aux urgences. D'après les données nationales, 163 640 passages aux urgences ont eu lieu<sup>1</sup>. Malgré les difficultés de recueil de données, ces résultats très proches montrent la pertinence des enquêtes en MG ;

- en se référant à la suite du carré de Green, 8 personnes sur 13 ont été hospitalisées en courte ou longue durée, soit 61,5 % des consultants aux urgences, soit une estimation de 106 200 personnes hospitalisées, ce qui était encore une fois très proche des données nationales, à savoir 102 000 hospitalisations<sup>2</sup> ;

- 1 personne sur 8 a été admise en secteur spécialisé de prise en charge de la maladie en CHU, soit 12,5 % du nombre d'hospitalisés. 13 000 per-

## LA LOI D'INVERSE OPPORTUNITÉ : UNE PERSPECTIVE NON PRISE EN COMPTE EN THÉRAPEUTIQUE DE LA COVID-19

En 1991, Denis Pereira Gray a publié dans le *BMJ* un concept qui pouvait être une déclinaison du carré de White et Green en termes de recherche<sup>14</sup>. Il montrait un paradoxe majeur de la recherche dans les pays occidentaux : la majorité des patients consultent en soins primaires et une minorité en soins secondaires et tertiaires, alors que la majorité des patients inclus dans les études argumentant les recommandations de bonne pratique étaient recrutés en soins secondaires ou tertiaires au cours d'un passage dans les hôpitaux universitaires. Ce biais de sélection majeur entraînerait une prise en charge inadaptée de certaines pathologies chroniques comme dans le cas des maladies cardiovasculaires<sup>15</sup>. La transposabilité des données de soins tertiaires vers les soins primaires peut être considérée comme une source de surdiagnostic et de thérapeutique inadaptée. Par exemple, la prévalence des complications du diabète de type 2 est totalement différente entre les patients consultant en MG et ceux hospitalisés pour rééquilibrer leur diabète dans un service spécialisé. De la même façon, les dispositifs de dépistage sont à utiliser selon le contexte de soins, car leurs valeurs prédictives positive et négative dépendent de la prévalence de la pathologie dans la population concernée. La majorité des pathologies ont une prévalence très différente entre les soins primaires et tertiaires.

La recherche de traitements efficaces sur le Sars-CoV-2 fait grand débat, notamment sur l'utilisation précoce de l'hydroxychloroquine (HCQ) pour les patients atteints de la Covid-19. D'un côté, l'équipe du Pr. Raoult a relayé précocement des données chinoises et effectué des « essais » au sein de l'institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection sur ce

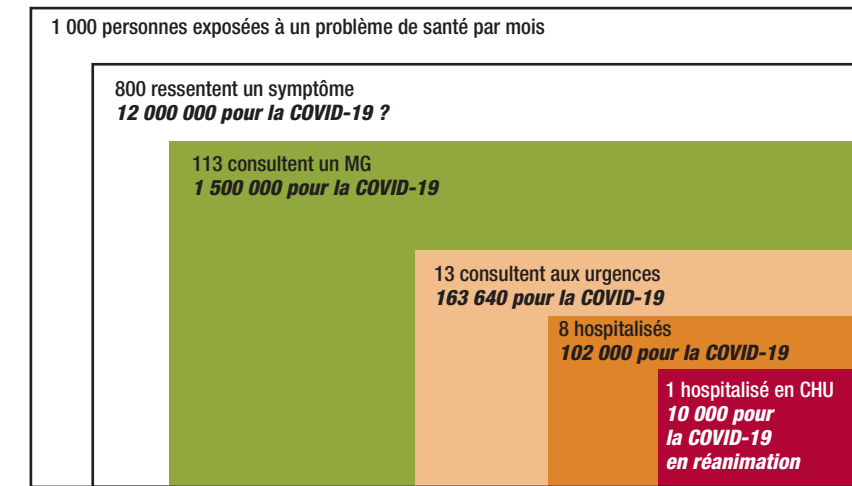


Figure - Illustration de l'épidémie de la Covid-19 à partir des données du carré de White et Green<sup>8,9</sup>  
En gras et italique, chiffres estimés ou recueillis à propos de l'épidémie de la Covid-19.

sonnes étaient potentiellement admissibles en soins intensifs et en réanimation, ce qui était assez proche des données cumulées à 10 000 pour l'ensemble des services de réanimation.

Au-delà de l'aspect intellectuel de cette modélisation, des enseignements ou des hypothèses utiles à la gestion de l'épidémie peuvent être soulevés :

- si les proportions ont été assez proches de la réalité observée en soins primaires, secondaires et tertiaires, il est alors possible d'imaginer que 7 fois plus de personnes ont été infectées par le virus que celles ayant consulté en MG, soit 12 millions ;

- il aurait été possible d'estimer que le nombre d'hospitalisations allait être conséquent et que le nombre d'admissions en soins intensifs allait dépasser la capacité habituelle des services de soins intensifs du secteur hospitalier sans mesures de santé publique précoces en soins primaires, ce qui a été malheureusement le cas<sup>12</sup> ;

- le résultat du calcul du taux de létalité (nombre de décès rapporté au nombre de cas détectés) aurait été totalement différent et aurait eu un effet médiatique tout autre, relativisant le taux de décès spectaculaire annoncé régulièrement. Celui-ci était calculé à partir des cas confir-

més, donnant à ce jour 17 000 décès en milieu hospitalier rapportés à 150 000 cas détectés, soit 11,3 %, alors que celui-ci était de 0,14 % en le rapportant aux 12 000 000 de personnes estimées par le carré de Green, taux assez proche des pays dans lesquels la stratégie de tests de masse a été privilégiée comme l'Allemagne, la Corée du Sud, et le Japon. De la même façon, le taux d'hospitalisations n'était pas de 20 %, comme estimé régulièrement par la DGS, qui tenait compte d'une estimation de 500 000 cas possibles vus par SOS Médecins, les services d'urgence, le réseau Sentinelles, et les appels régulés par le Samu, mais plutôt de 2 à 5 % des patients consultant en MG.

En conclusion, le carré de White et celui de Green illustraient une épidémie avec :

- un nombre de cas identiques à celui de la grippe saisonnière en population générale ;

- donnant lieu à un nombre très élevé d'hospitalisations en trois mois, chez des patients ayant des comorbidités cardiovasculaires nécessitant une surveillance accrue, comparable à cinq saisons de grippe saisonnière<sup>13</sup> ;

- un taux de létalité possiblement similaire à celui de la grippe saisonnière.



médicament dès mars 2020<sup>16</sup>. Malgré le nombre élevé de patients inclus dans l'étude chinoise, celle-ci n'a pu conclure à une quelconque efficacité devant l'absence de groupe témoin, des critères variables d'inclusion, et des données manquantes sur les perdus de vue<sup>17</sup>. L'équipe marseillaise insistait sur la potentielle efficacité pour des patients à des stades précoces de la maladie et pas seulement pour ceux admis en réanimation. Par ailleurs, une équipe américaine a effectué une étude observationnelle rétrospective, comparative, non randomisée, publiée dans *The Lancet* en mai 2020 et retirée depuis, réalisée à partir de plusieurs bases de données nationales de patients hospitalisés<sup>18</sup>. Elle montrait l'absence d'efficacité et la toxicité potentielle de cette substance pour les patients atteints de Covid-19. L'article a été retiré, devant des données aberrantes, extrapolées et issues d'une large base de données aux méthodes de recueil hétérogènes et peu détaillées. Ces deux études avaient comme point commun :

- de ne pas être des essais comparatifs randomisés (ECR) ;
- de montrer l'absence d'efficacité de l'HCQ pour les personnes hospitalisées en soins intensifs, avec une balance bénéfiques/risques défavorable.

Ce débat était polarisé par des équipes hospitalières, demandant une évaluation de ces traitements à des stades précoces de la maladie et comparativement à un groupe témoin.

Cette évaluation aurait dû être légitimement portée par des équipes de soins primaires dans un contexte de soins de première ligne, avec une majorité de personnes consultant à des stades précoces de la maladie. En tenant compte de la loi d'inverse opportunité, la démonstration d'une efficacité ou d'une absence d'efficacité de l'HCQ pour des patients à des stades précoces à partir de données hospitalières n'était tout simplement pas possible. Seule une dizaine d'études ont été enregistrées sur le site ClinicalTrials.gov dans une perspective de soins primaires, et la majorité arrêtées à la suite de la publication du *Lancet* ou faute de patients à inclure<sup>18,19</sup>. Des ECR français en soins primaires d'envergure nationale ont été construits très rapidement, mais n'ont pas eu lieu, à cause des délais des démarches réglementaires au niveau national, malgré le soutien d'un certain nombre de facultés de médecine. Finalement, à la suite de données contradictoires sur l'épidémie, et en particulier sur la toxicité de l'HCQ, ces essais n'ont pas débuté. L'organisation de la recherche médicale en France nécessite encore une amélioration de l'articulation entre les unités de recherche clinique et réseaux de soins primaires et un contournement des liens d'intérêts antagonistes. Ailleurs, l'ECR britannique *Recovery* ne permettra pas non plus de répondre à la question, puisqu'il a inclus des patients sévères (23,5 % de mortalité

dans le groupe « traitement standard » à 28 jours) avec un traitement par HCQ à un stade plus tardif de la maladie<sup>20</sup>.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

La crise sanitaire liée à la Covid-19 a impacté l'organisation du système de soins. Une enquête sous l'égide du CMG est en cours, en lien avec le réseau ACCORD<sup>21</sup>, afin de comprendre comment les médecins généralistes se sont organisés durant la crise, sans aucune directive claire en provenance des autorités de santé. Malgré les avancées de la filière universitaire de MG en France, il reste toujours à :

- poursuivre la hiérarchisation du système de santé, avec une identité spécifique aux soins primaires, non exclusivement hospitalocentrés ;
- replacer au cœur des réformes de santé une base de données commune en MG tenant compte des logiciels de soins, projet entrepris par les sociétés savantes de médecine générale depuis plusieurs années ;
- développer le label universitaire des structures de soins primaires ;
- retravailler au sein de la communauté internationale des soins primaires sur un socle commun d'organisation des soins ;
- développer une recherche centrée sur les personnes dans l'objectif d'améliorer la santé individuelle et celle de la population. ♦

### Résumé

La gestion de la crise par les autorités de santé de l'épidémie liée à la Covid-19 en France n'a pas tenu compte des compétences des acteurs de soins primaires. Deux concepts fondateurs de la communauté de médecine générale (MG) sont pertinents pour discuter et émettre des hypothèses sur les données épidémiologiques et thérapeutiques du Covid-19. Le carré de White et Green permettait de mieux anticiper le nombre de personnes consultant en MG, aux urgences et hospitalisées du fait de la maladie liée au Sars-CoV-2. La loi d'inverse opportunité montre que les essais engagés en milieu hospitalier avaient peu d'intérêt pour évaluer l'efficacité de médicaments pour lutter contre le Covid-19 à un stade précoce, du fait d'un biais de sélection des cas sévères en milieu hospitalier. L'épidémie a confirmé l'importance d'un système de soins primaires organisé reconnu par les autorités de santé.

→ **Mots-clés MeSH** : Covid-19 ; soins primaires ; prestations des soins de santé.

### Summary

Covid-19 epidemic in France showed that health authorities in France did not take into account the primary care stakeholders' skills. Two known concepts in the primary care community were worth being used for discussion and hypotheses on epidemiological data and therapeutic data about the Covid-19 disease. The White and Green modelisation perfectly illustrated and could have anticipated the number of persons consulting in general practice, in emergency services and hospitalized for severe cases. The law of inverse opportunity showed that trials designed in hospital centers were not particularly useful for the evaluation of treatments against Covid 19 early cases, due to a selection bias of severe cases in hospital services. This epidemic showed the importance of an organized primary care system considered as crucial by health authorities.

→ **MeSH terms**: Covid-19; primary care; delivery of health care.

## Références

1. **Santé publique France.** Infection au nouveau coronavirus (Sars-CoV-2), Covid-19, France et monde. Rapport du 7 juin 2020. Saint-Maurice : SPF, 2020. Disponible sur : <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> [consulté le 7 juin 2020].
2. **Ministère de la Santé et des Solidarités.** Point quotidien coronavirus. Paris : MSS, 2020. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees> [consulté le 7 juin 2020].
3. **Institut de recherche et documentation en économie de la santé.** Soins de santé primaires, les pratiques professionnelles en France. Bibliographie thématique, mars 2020. Paris : Irdes, 2020. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/soins-de-sante-primaires.pdf> [consulté le 7 juin 2020].
4. **MG France. Enquête MG France.** Paris : MG France, 2020. Disponible sur : <https://www.mgfrance.org/> [consulté le 7 juin 2020].
5. **Société française de médecine générale.** Observatoire de la médecine générale. Issy-les-Moulineaux : SFMG, 2012. Disponible sur : <http://omg.sfm.org> [consulté le 7 juin 2020].
6. **Archives de France.** Création des CHU. Paris : France Archives, 2020. Disponible sur : <https://francearchives.fr/commemo/recueil-2008/40067> [consulté le 7 juin 2020].
7. **Cartier T, Mercier A, Huas C, et al.** Propositions pour l'organisation des soins primaires en France. *exercer* 2012;104:212-9.
8. **White KL.** The ecology of medical care: origins and implications for population-based healthcare research. *Health Serv Res* 1997;32:11-21.
9. **Green LA, Fryer GE Jr, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM.** The ecology of medical care revisited. *New Engl J Med* 2001;344:2021-5.
10. **Budowski M, Gay B.** Comment former les futurs généralistes ? De la difficulté pour les généralistes de nombreux pays à enseigner dans les écoles ou les facultés de médecine. *exercer* 2005;75:142-4.
11. **MG France.** Enquête MG France : plus d'un million et demi de personnes prises en charge par leur médecin généraliste pour le Covid-19 entre le 17 mars et le 3 avril. Paris : MG France, 2020. Disponible sur : <https://www.mgfrance.org/publication/communiquepresse/2525-enquete-mg-france-plus-d-un-million-et-demi-de-personnes-prises-en-charge-par-leur-medecin-generaliste-pour-le-covid-19-entre-le-17-mars-et-le-3-avril> [consulté le 7 juin 2020].
12. **Azorin F, Malmartel A, Liard R, et al.** Un dépistage de masse et un confinement adapté. *exercer* 2020;162:161-4.
13. **Santé publique France.** Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012-2017. Saint-Maurice : SPF, 2019. Disponible sur : [file:///C:/Users/jscad/AppData/Local/Temp/42975\\_spf00000890.pdf](file:///C:/Users/jscad/AppData/Local/Temp/42975_spf00000890.pdf) [consulté le 7 juin 2020].
14. **Pereira Gray D.** Research in general practice: law of inverse opportunity. *BMJ* 1991;302:1380-2.
15. **Pouchain D, Bousageon R.** Développer la recherche sur les pathologies cardiovasculaires en soins premiers. *exercer* 2017;137:12-3.
16. **Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D.** Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105932.
17. **Bousageon R, Pouchain D, Le Roux G.** Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19. *exercer* 2020;162:170-1.
18. **Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Amit N Pate AN.** [Retracted] Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext). [consulté le 7 juin 2020].
19. **Clinical trials. Recherche avec mots clefs [Covid-19] [chloroquine].** Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=chloroquine&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr> [consulté le 7 juin 2020].
20. **RECOVERY Team.** Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. Recovery, 2020. Disponible sur : <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf> [consulté le 7 juin 2020].
21. **Société française de médecine générale.** Enquête flash Covid-19. Issy-les-Moulineaux : SFMG, 2020. Disponible sur : [http://www.sfm.org/actualites/profession/enquete\\_flash\\_covid-19.html](http://www.sfm.org/actualites/profession/enquete_flash_covid-19.html). [consulté le 7 juin 2020].