



HAL
open science

Impact de la corticothérapie et facteurs associés aux symptômes persistants des patients hospitalisés pour la COVID-19 en 2020 au CHU d'Amiens

Adrien Chan Sui Ko

► **To cite this version:**

Adrien Chan Sui Ko. Impact de la corticothérapie et facteurs associés aux symptômes persistants des patients hospitalisés pour la COVID-19 en 2020 au CHU d'Amiens. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03545365

HAL Id: dumas-03545365

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03545365v1>

Submitted on 27 Jan 2022

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

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



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Thèse n° : 2021 - 182

Année : 2021

**IMPACT DE LA CORTICOTHERAPIE ET FACTEURS ASSOCIES
AUX SYMPTOMES PERSISTANTS DES PATIENTS
HOSPITALISES POUR LA COVID-19 EN 2020 AU CHU
D'AMIENS**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE MEDECINE INTERNE**

Présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2021

par **M. CHAN SUI KO Adrien**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

**JUGES : Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT
Madame la Professeure Claire ANDREJAK
Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX**

INVITE D'HONNEUR Monsieur le Professeur Jean Luc SCHMIT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine Interne)
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Vous avez su éclairer mon quotidien d'interne d'un regard différent, porté par cette belle Médecine, loin des divergences, et je vous en remercie.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Jean Luc SCHMIT**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Maladies infectieuses et tropicales)
Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Travailler à vos côtés fut un immense honneur, et vos conseils tout au long de mon internat sont de précieux moments.

Vous trouverez ici l'expression de ma sincère admiration.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Médecine interne)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Vos larges connaissances scientifiques et votre sens de la médecine sont pour moi un exemple.

Votre confiance, votre disponibilité et votre écoute m'ont permis de progresser et d'approfondir mes connaissances dans cette discipline si complexe qu'est la médecine interne

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître, **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pneumologie)

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse où infectiologie, médecine interne et pneumologie partagent des liens étroits.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en m'offrant la possibilité de réaliser ce travail.

A mon Maître, Monsieur le **Docteur Jean-Philippe LANOIX**,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Maladies infectieuses et tropicales

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Mes années d'internat à vos côtés ont été très bénéfiques, votre sens de l'organisation et de la communication compte pour beaucoup.

Je me réjouis des projets à venir dans cette discipline qu'est la pathologie infectieuse, portés par vos qualités universitaires.

A Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH,
Praticien Hospitalier
Maladies infectieuses et tropicales

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail.

Je te remercie pour ton précieux soutien tout au long de ce projet. J'ai toujours été admiratif de ton efficacité et de ton pragmatisme.

Merci à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu l'honneur de travailler. Pierre angulaire du soin, votre implication et votre dévouement à chaque instant sont pour nous tous un exemple. Merci pour votre bonne humeur, vos remarques pertinentes et vos conseils pratiques qui m'ont été salvateurs dans de nombreuses situations.

Merci à tous les étudiants avec qui j'ai travaillé dans les services ou côtoyé pour leur précieux, mais hélas sous-estimé, rôle dans la prise en charge des malades. Vos questions et remarques m'ont rappelé souvent qu'il fallait plus que savoir pour transmettre et m'ont ainsi fait progresser.

A l'équipe médicale de médecine Polyvalente du CH de Saint Quentin :

C'est ici qu'a commencé mon parcours d'interne en Picardie, et l'intégration et l'adaptation à la région ont été grandement facilités grâce à vous.

A l'équipe de Pneumologie de St Quentin,

Ce semestre fut l'un des meilleurs de mon internat, j'y retiens essentiellement le travail d'équipe, la cohésion, l'amitié. **Rémi, Charles, Isabelle, Charlotte, Youcef, Emmanuelle** vous avez su me transmettre votre passion pour la médecine et la pneumologie et votre sens de la bonhomie si particulière au service, soyez-en remerciés.

A l'équipe de Néphrologie du CHU d'AMIENS,

Un immense merci pour m'avoir enseigné les rudiments de la néphrologie. Cette discipline conciliant rigueur et calligraphie m'a permis d'aborder le travail au sein du CHU avec plus de sérénité.

A l'équipe de médecine interne du CHU d'AMIENS,

Un grand merci à toute l'équipe, aux infirmières, aux secrétaires et aux aides-soignants. Petit big-up à **Brigitte**, qui m'a si souvent tiré les oreilles, mais pour la bonne cause (les courriers !), et à **Leila** « la meilleure » comme je dis souvent, tous mes vœux pour l'arrivée du nouveau pour égayer cette fin d'année.

A l'équipe de Pathologies Infectieuses,

Qui sait rester soudé chaque hiver pour les épidémies de grippe, puis maintenant devant cette nouvelle adversité qu'est le COVID-19. Petite pensée pour nos secrétaires de cœur **Véronique, Isabelle** qui ont su mettre l'ambiance dans nos pauses café.

A l'équipe de réanimation médicale du CHU d'AMIENS,

Un grand merci à toute l'équipe, pour votre humanité face à tant de difficultés, votre courage, mais aussi vos repas de service « pain pâté pinard »

A ces belles rencontres faites au cours de mon internat, en commençant par mes « chefs » qui sont devenus bien plus que cela :

Benoit, l'interniste instinctif, **Maïté**, notre fondatrice du groupe « **Rabitkillers** » qui aux détours de 2-3 cases remplies sur une pancarte, nous raconte ses déboires de jardins, **Clément Brault**, j'ignore encore s'il y a des choses en médecine que tu ne connais pas ! Tu es sincèrement un de mes modèles secrets dans la pratique de la médecine, **Amina, Mathilde et Camille** pour ses discussions et commérages dans le bureau, **Xavier, Amandine, et Jean**

Denis, on a failli être co-interne, vous m'avez eu au final comme interne, cela a été un plaisir de travailler avec vous.

A ces amitiés et rencontres nées en Picardie,

A Ozair et Anthony, pour m'avoir surtout fait rire par cette chaleur à Saint Quentin,
A Marion, « la pire », **Hélène**, toujours souriante, **Alexandre** le dialyseur fou, qui ont rendu le semestre en néphrologie un semestre inoubliable, la naissance des Rabbitkillers, et sans qui je ne serais pas où je suis aujourd'hui (mention spéciale à toi Alex, qui m'a tant aidé, ma gratitude envers toi sera éternelle et se mesurera en produits locaux).

A Pierre, Elisa, Florent et Matthieu, parce que finir à 21h, ok, mais pas sans avoir refait le monde de discussions et bavardages interminables

A Eulalie (dit « Euleul ») et **Norman**, vous étiez mes petits premiers semestres, regardez comme vous êtes déjà grands !

A Thomas, parce qu'il n'y a pas que nos spécialités qui nous ont rapprochés, mais également... le SUD !!!

Aux autres internes du labo, **Kenza, Julie, Lynda, Baptiste, Cécile**, la pandémie a malheureusement raccourci le temps passé avec vous.

A Adrien, Sarah, Nadim, croisés trop peu longtemps pour faire le ménage dans le service de réanimation !

A Valentin « el condor », **Dhia** et **Clément**, pour ce semestre en médecine interne, très fun.

A Caroline, ma co-thésarde, pour ces après-midis « snack », ces soirées « recueil », ces blagues bas de plafond, tu as fait de cette période de thèse un moment moins douloureux à passer

A Yohan, le plus grand imitateur, mais aussi dessinateur, et probablement réanimateur ! Au premier jour de l'internat, tu aurais dû finir collègue d'infectiologie, mais le destin a choisi autrement. Surtout garde tes principes de vie, et fais-moi une place dans ta valise.

A Romain, parce que de simple sparring partner de tennis dans le froid glacial de Saint-Quentin, tu es rapidement devenu un confident, une épaule sur laquelle m'appuyer tout au long de l'internat. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi.

A mes vieux copains de fac, « le tarot Limousin » amitiés créés essentiellement autour d'un simple jeu de carte

A Etienne, pour cet amour pour les superhéros, Kaamelott, les trucs nuls mais trop bien (OSS ok, PINAAAAAAAAAAGE !!!!!, mais les Aventures de Philibert ?)

A Guillaume, ton humour, ton intellect, si unique et si précieux permet d'entretenir notre belle amitié. Je te rappelle qu'on fait tout ça pour pouvoir faire notre étude en double aveugle

A Armonie, Anne, Adeline, Sarah, chacune d'entre vous avez, a votre façon, égayé mes journées de fac, mais aussi les vacances et nos week-ends « retrouvailles ».

A mes amis d'enfance et d'adolescence,

A Lucien, mon cher ami, toi qui ne voulais pas faire médecine, tu as fini docteur avant moi ! Nos sujets de discussions sont bien plus éparés et nos centres d'intérêts ont légèrement divergés depuis le lycée (l'étude du signal est assez obscure pour moi) mais comme dirait le dicton : un ami qui est loin est parfois beaucoup plus proche qu'un autre.

A Clément, mon ami d'enfance, les circonstances nous ont un peu éloignés mais je sais que notre village natal nous réunira forcément de nouveau.

A mes parents, à qui je dédie cette thèse. Merci pour votre éducation, pour votre soutien dans les difficultés du quotidien durant ces années et pour cette liberté dans les choix que j'ai pu faire. Le sentiment de fierté que vous éprouvez est un moteur de ma motivation.

A ma sœur, Aurélie, j'ai toujours pu compter sur toi, je te suis extrêmement reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as parfaitement rempli ton rôle de grande sœur, et tu rempliras tout aussi bien ton nouveau rôle de mère. **Thibault**, merci pour ta bienveillance et tes drôleries.

A Jules, mon petit neveu, je te souhaite tout le bonheur du monde.

La vie est un chemin qui se parcourt dans un seul sens [...] La reprendre de zéro est impossible. On peut choisir sa destination, réfléchir quand on arrive à une intersection, ralentir, accélérer, décider de ne plus refaire les mêmes erreurs, on ne revient jamais en arrière
Les âmes croisées, **Pierre Bottero**

Si on ne cueille pas les cerises tant qu'elles sont sur l'arbre, on sera tintin pour le clafoutis

François Rollin, Kaamelott, LIVRE VI, d'**Alexandre Astier**

Le doute est une force. Une vraie belle force. Veille simplement qu'elle te pousse toujours en avant

Le Pacte des Marchombre, tome 2, **Pierre Bottero**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION ET GENERALITES	16
1. INFECTION À SARS-COV-2	16
1.1 Pandémie à COVID-19	16
1.2 Aspect virologique.....	17
1.3 Mode de transmission.....	19
1.4 Physiopathologie.....	20
1.5 Clinique	23
1.6 Diagnostic.....	23
1.7 Thérapeutiques Actuelles.....	24
2. DEFINITIONS ET ETAT DE LA LITTERATURE ACTUELLE CONCERNANT LES SYMPTOMES A DISTANCE DE L'INFECTION COVID	25
3. PLACE DES CORTICOÏDES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS.....	27
3.1 infections bactériennes Oto-rhino-laryngées (O.R.L.)	27
3.2 Tuberculose.....	27
3.3 Méningite bactérienne.....	28
3.4 Sepsis sévère de l'adulte	29
3.5 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	29
3.6 Autres infections virales.....	30
HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	32
MATERIEL ET METHODES	33
1. POPULATION DE L'ETUDE.....	33
2. RECUEIL ET COLLECTION DES DONNEES	33
3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	34
4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	35
5. ANALYSES STATISTIQUES.....	35
RESULTATS	37
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	37
1.1 Caractéristiques démographiques cliniques et paracliniques lors de l'hospitalisation pour la COVID-19 ..	38
1.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques lors de la réévaluation.....	39
2. IMPACT DE LA CORTICOTHERAPIE SUR LA PERSISTANCE DE SYMPTOMES EN LIEN AVEC LA COVID-19	43
2.1 Impact de la corticothérapie sur la présence d'un symptôme résiduel	43
2.2 Impact de la corticothérapie sur le nombre de symptômes persistants	43
2.3 Impact de la corticothérapie sur la présence d'asthénie résiduelle	43
2.4 Impact de la corticothérapie sur la présence d'une dyspnée résiduelle	44
3. FACTEURS ASSOCIES A LA PERSISTANCE D'UN SYMPTOME RESIDUEL	48
DISCUSSION	50
CONCLUSION	54
ANNEXES	55
BIBLIOGRAPHIE	61
RESUME	70
ABSTRACT	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques des patients en fonction de l'utilisation des corticoïdes à la phase aigüe	41
Tableau 2 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la présence d'un symptôme résiduel lié au COVID-19	45
Tableau 3 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec le nombre des symptômes résiduels liés au COVID-19	45
Tableau 4 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la fatigue résiduelle	46
Tableau 5 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la dyspnée résiduelle	46
Tableau 6 Analyse des paramètres associés à la présence d'un symptôme résiduel.....	49

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Incidence des nouvelles hospitalisations, moyenne glissante sur 7 jours.....</i>	17
<i>Figure 2 : Structure du virus SARS-CoV2</i>	18
<i>Figure 3: Mode et durée de transmission du SARS-CoV-2.....</i>	20
<i>Figure 4 : Représentation graphique du mécanisme d'entrée du SARS-CoV2 et de la réponse immunitaire engendrée.....</i>	22
<i>Figure 5 : Schéma proposant l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 en fonction du stade de la maladie.....</i>	25
<i>Figure 6 : Diagramme de flux</i>	37
<i>Figure 7: Prévalence des symptômes résiduels</i>	40
<i>Figure 8 : Représentation en « forest plot » des analyses en régression logistique ajusté selon le modèle multivarié 3.</i>	47

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2 : Angiotensine Convertase Enzyme-2
COVID-19 : COrona VIRus Disease appeared in 2019
CRP : C-réactive Protéine
Groupe AC : groupe ayant reçu des corticoïdes
Groupe SC : groupe n'ayant pas reçu des corticoïdes
HAD-A: Hospital Anxiety Depression-Anxiety
HAD-D: Hospital Anxiety Depression-Depression
HAS : Haute Autorité de Santé
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
HDJ : Hôpital de Jour
HTA : hypertension artérielle
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGS : Index de Gravité Simplifié
IMC : Indice de masse corporelle
IQR : *InterQuartile Range* (= intervalle interquartile)
JAK : Janus Kinase
LDH: Lactate DésHydrogénase
MERS-COV: Middle East Respiratory Syndrome – CoronaVirus
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL: Oto-Rhino-Laryngologie
OR: Odd Ratio
PCR : Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne.
RR : Risque Relatif
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrom CoronaVirus 2.
S β : coefficient standardisé bêta
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
TDM : tomodensitométrie
TMPRSS2 : sérine-protéase transmembranaire de type 2
USPPI : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS : *Versus*

INTRODUCTION ET GENERALITES

1. Infection à SARS-COV-2

1.1 Pandémie liée à la COVID-19

En décembre 2019, un cluster de pneumopathie est décrit pour la première fois à Wuhan en Chine, aux alentours d'un marché (1).

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus émergent a été identifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par l'OMS virus 2019-nCoV (novel coronavirus), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS « SARS-CoV-2 », responsable de la maladie COVID-19 (COroNaVirus Disease-19). Le 30 janvier 2020, au regard de l'ampleur de l'épidémie, l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI).

Après plus d'un an de pandémie mondiale, le nombre de personnes infectées est estimé à 225 166 539 et le nombre de décès à 4 636 120 au 21 septembre 2021 dans le monde selon Santé Publique France. En France, sur la même période, 6 971 493 cas ont été confirmés et 116 251 décès ont été attribués au COVID-19.

L'évolution de cette pandémie s'est faite par vagues successives, avec des phases de flambées et de répit (figure 1). En plus des mesures barrières, des périodes de confinement ont été entreprises pour juguler l'épidémie. En France, nous considérons qu'en 2020, nous avons subi 2 vagues épidémiques, la première avec les trois premiers cas déclarés le 24/01/2020, et prenant fin après une période de confinement de 6 semaines et la deuxième ayant lieu en automne-hiver. Les vagues épidémiques suivantes sont en partie liées à l'arrivée de variants et ne sont pas étudiées dans cette thèse.

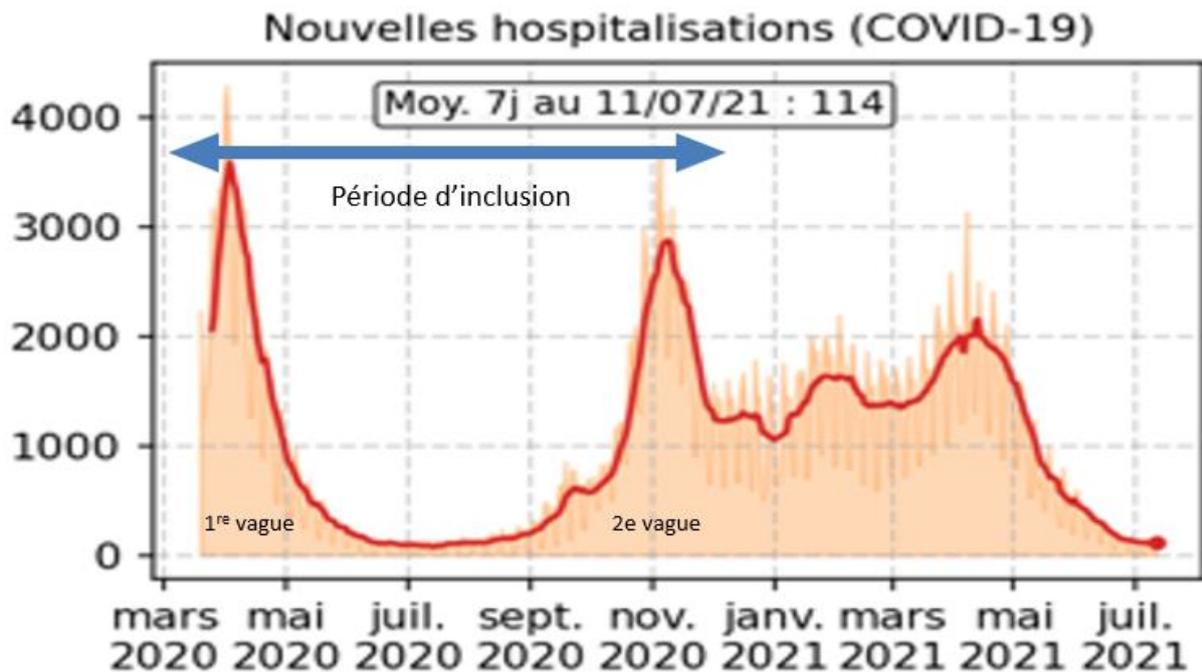


Figure 1: Incidence des nouvelles hospitalisations, moyenne glissante sur 7 jours, source : Santé publique France, représentation graphique par Germain Forestier

1.2 Aspect virologique

Le virus responsable de la pandémie à COVID-19 est le SARS-CoV-2 (initialement appelé nCoV19) pour Severe Acute Respiratory Syndrom CoronaVirus 2.

Il appartient au genre Betacoronavirus et la famille Coronaviridae. Le diamètre du SARS-CoV-2 est compris entre 60 et 140 nm, contre 50 à 80 nm pour celui du SARS-CoV-1. La morphologie des virions est typique de celle des coronavirus, notamment par son halo de protubérances constituées de polymères de protéines virales « spike » (spicule), qui leur a donné leur nom de « virus à couronne » (image1).

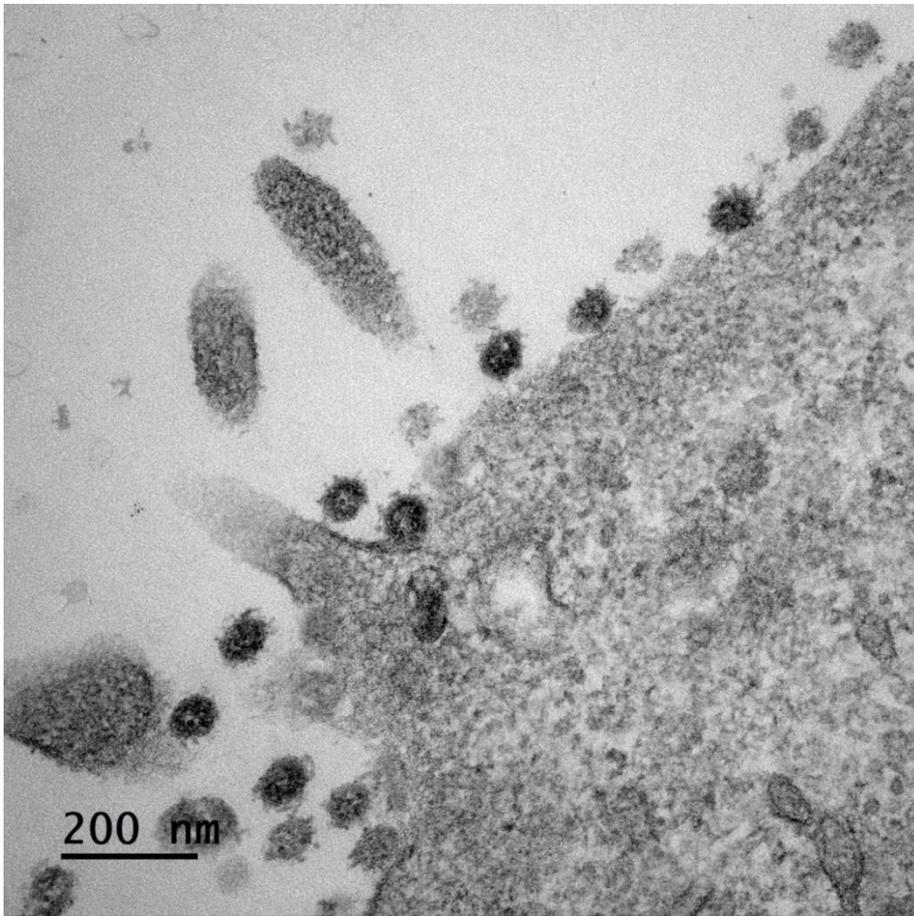


Image 1 : virus SARS-CoV2 en microscopie électronique

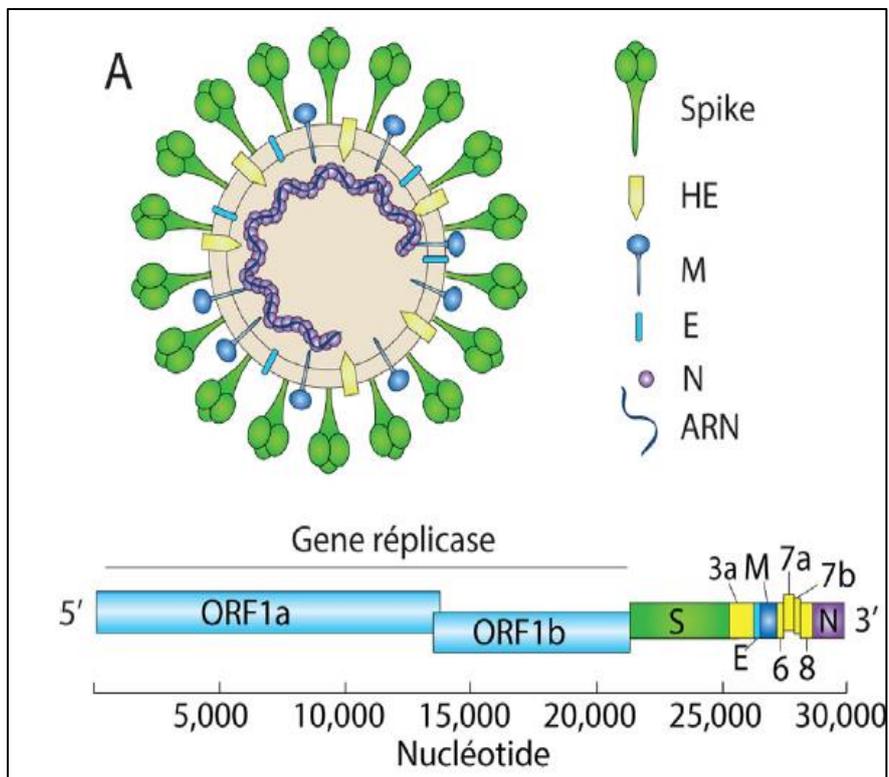


Figure 2 : Structure du virus SARS-CoV2

Le génome du SARS-CoV-2 est constitué d'un ARN simple-brin de 29 903 nucléotides. Le génome code pour un gène réplicase composé d'orf1a et orf1b et pour cinq protéines de structures (figure 2) :

- la protéine Spike constituée de 2 sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), et S2 essentielle à la fusion du virus avec la membrane cellulaire
- trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Esterase [HE])
- la protéine de capsid (N)

En ce qui concerne l'homologie des nucléotides, le SARS-CoV-2 est à 79,5 % identique à celui du SARS-CoV1 et à 50 % identique à celui du MERS-CoV (2).

1.3 Mode de transmission

Les données épidémiologiques suggèrent que les gouttelettes expulsées lors d'une exposition en face à face pendant une conversation, une toux ou un éternuement constituent le mode de transmission le plus courant. L'exposition prolongée à une personne infectée (être à moins de 1 mètre pendant au moins 15 minutes) et les brèves expositions à des individus qui sont symptomatiques sont associées à un risque plus élevé de transmission, tandis que les brèves expositions à des contacts asymptomatiques sont moins susceptibles d'entraîner une transmission (3). La transmission peut également se faire par le biais d'aérosols (gouttelettes plus petites qui restent en suspension dans l'air) notamment en milieu clos (4,5).

Les facteurs influents sur le mode de transmission sont nombreux :

- Caractéristiques de la souche virale (capacité à infecter l'hôte, capacité de survie, charge virale)
- Caractéristiques de l'hôte (sensibilité, comportement social)
- Facteurs environnementaux (densité de population, schémas de déplacements, structure des lieux) (6)

Les patients contagieux peuvent être pré-symptomatiques, pauci-symptomatiques, symptomatiques et asymptomatiques. Cela fait une des difficultés de la prévention de la COVID-19. La période d'incubation médiane du SARS-CoV-2 est de 5 jours. Dans 95% des

cas, elle se situe entre 2 et 15 jours (figure 3). La proportion de transmission pré-symptomatique est de 37-48%. La période de contagiosité maximale serait de 2 à 3 jours avant, et jusqu'à 8 jours après le début de symptômes (7).

La durée de l'excrétion virale dans les échantillons respiratoires est comprise entre 12 et 24 jours. Celle-ci est significativement plus longue pour les patients atteints de formes graves.(8)

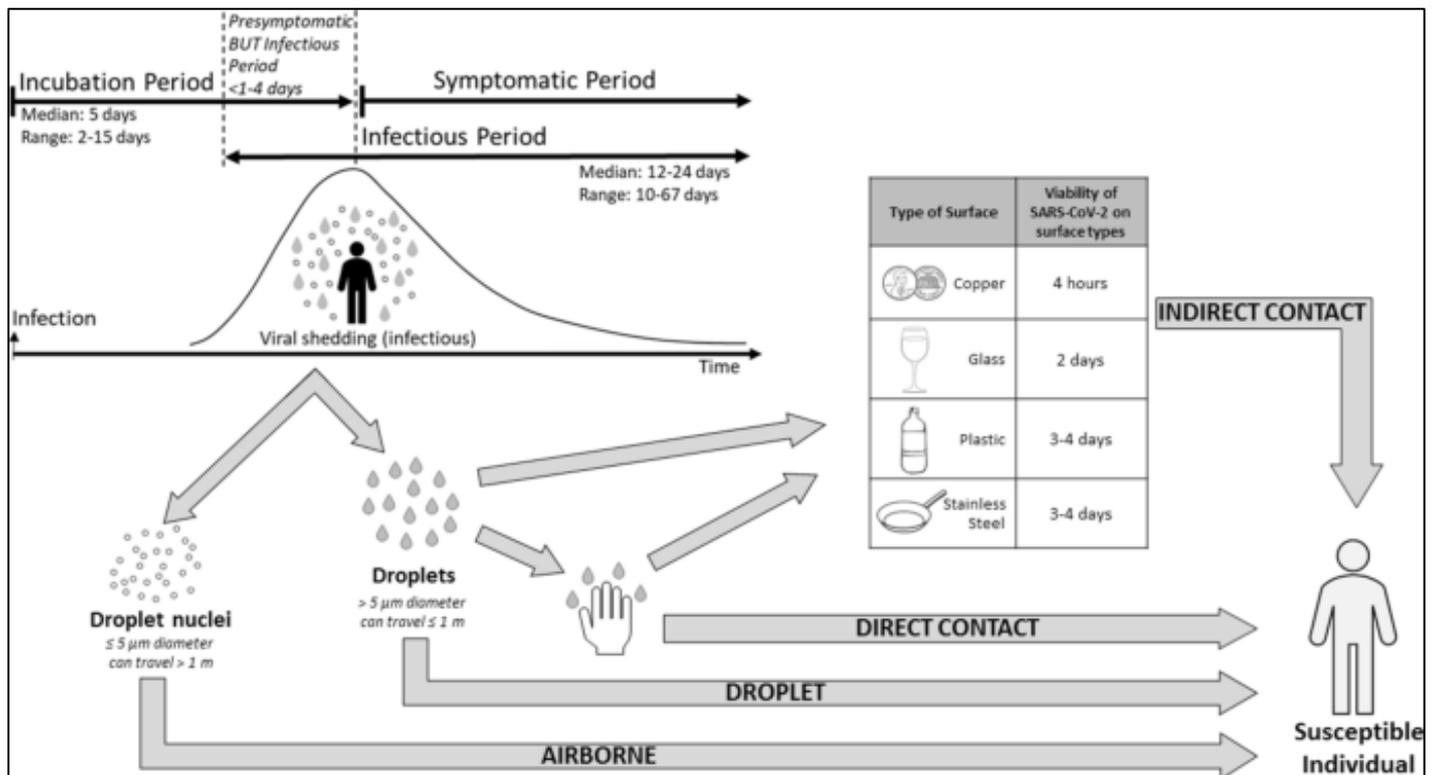


Figure 3: Mode et durée de transmission du SARS-CoV-2 (6)

1.4 Physiopathologie

Le mode d'entrée cellulaire via le récepteur ACE2 a été mis en évidence en avril 2020 (9).

Le SARS-CoV-2 cible les cellules épithéliales nasales et bronchiques ainsi que les pneumocytes, par l'intermédiaire de la protéine S de la structure virale qui se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (figure 4). La sérine-protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2), présente dans la cellule hôte, favorise l'intégration du virus en clivant l'ACE2 et en activant la protéine S du SARS-CoV-2, qui assure la médiation de l'entrée du coronavirus dans les cellules hôtes. L'ACE2 et la TMPRSS2 sont exprimées dans les cellules cibles de l'hôte, en particulier les cellules épithéliales alvéolaires de type II.

Comme pour d'autres maladies respiratoires virales, telle que la grippe, une lymphopénie profonde peut survenir chez les personnes atteintes de COVID-19 lorsque le SARS-CoV-2 infecte et tue les lymphocytes. De plus, la réponse inflammatoire virale,

composée d'une réponse immunitaire capacitive à la fois interne et externe (comprenant une immunité à médiation cellulaire et une immunité humorale), nuit à la lymphopoïèse et augmente l'apoptose des lymphocytes. Bien que l'on ait supposé que la régulation des récepteurs de l'ACE2 par les inhibiteurs de l'ACE et les médicaments bloquant les récepteurs de l'angiotensine augmente la sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2, de grandes cohortes d'observation n'ont pas mis en évidence d'association entre ces médicaments et le risque d'infection ou de mortalité hospitalière due au COVID-19 (11,12). Aux stades ultérieurs de l'infection, lorsque la réplication virale s'accélère, l'intégrité de la barrière épithéliale-endothéliale est compromise.

En plus des cellules épithéliales, le SARS-CoV-2 infecte les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires, accentuant la réponse inflammatoire et déclenchant un afflux de monocytes et de neutrophiles. Des études autopsiques ont montré un durcissement de la paroi alvéolaire avec des cellules mononucléaires et des macrophages infiltrant les espaces aériens en plus de l'endothélialite (10). Des infiltrats inflammatoires mononucléaires et des œdèmes interstitiels se développent et apparaissent comme des opacités en verre dépoli sur l'imagerie tomodensitométrique. Il s'ensuit un œdème pulmonaire remplissant les espaces alvéolaires d'une formation d'hyaline et de membrane, compatible avec la phase précoce du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Collectivement, la rupture de la barrière endothéliale, le dysfonctionnement de la transmission alvéolo-capillaire de l'oxygène et l'altération de la capacité de diffusion de l'oxygène sont les caractéristiques du COVID-19.

Dans les cas graves de COVID-19, une activation fulminante de la coagulation et une consommation de facteurs de coagulation se produisent. Un rapport de Wuhan, en Chine, indique que 71 % des 183 personnes atteintes de la COVID-19 répondent aux critères de coagulation intravasculaire diffuse (11). L'inflammation des tissus pulmonaires et des cellules endothéliales pulmonaires peut entraîner des microthrombi et contribuer à la forte incidence de complications thrombotiques, telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les complications artérielles thrombotiques (par exemple, ischémie des membres, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) chez les patients gravement atteints.

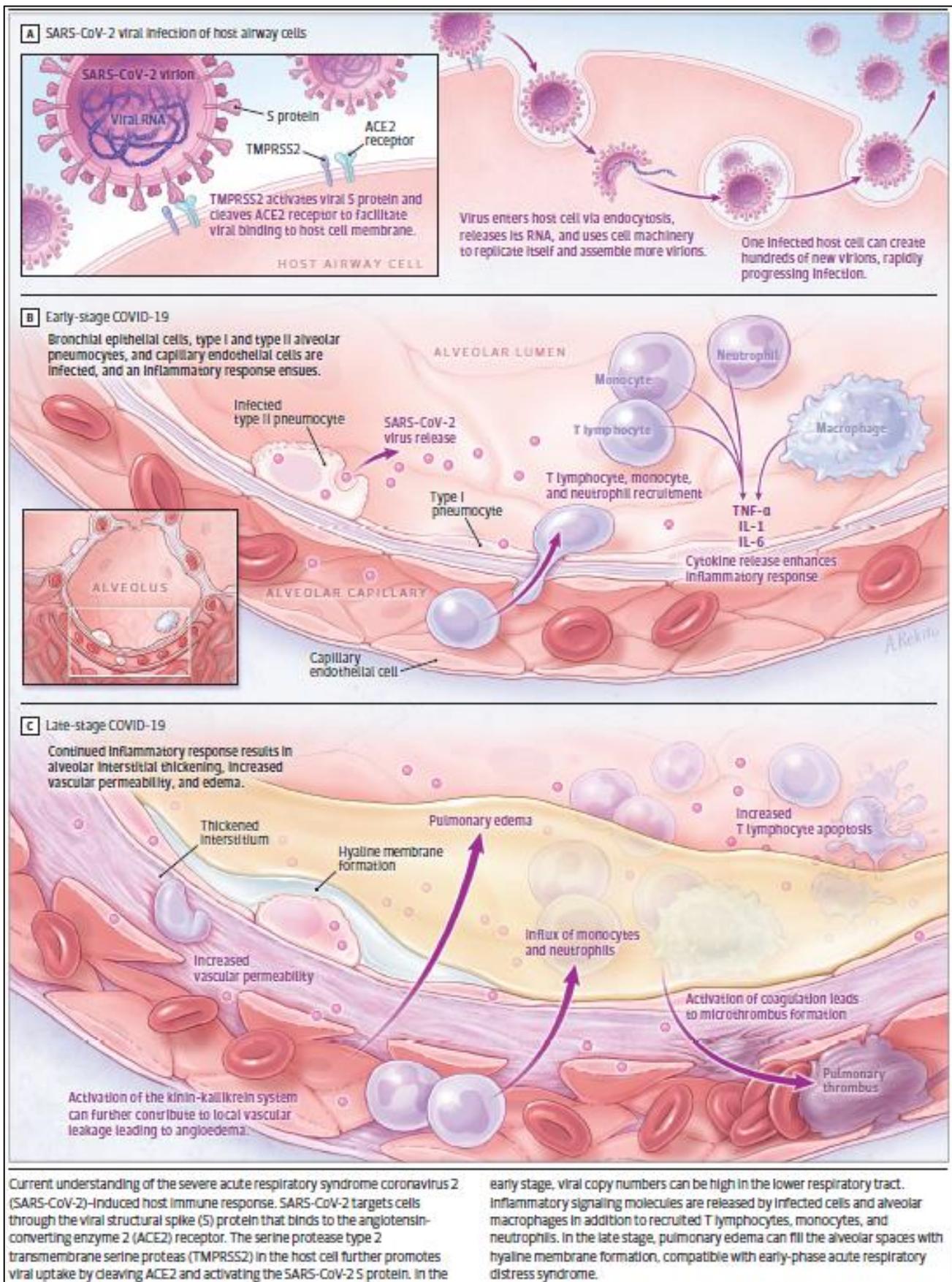


Figure 4 : représentation graphique du mécanisme d'entrée du SARS-CoV2 et de la réponse immunitaire engendrée, extrait de W. Joost Wiersinga, et al., JAMA (12)

1.5 Clinique

Les symptômes les plus courants chez les patients hospitalisés sont (13):

- la fièvre (jusqu'à 90% des patients hospitalisés),
- la toux sèche (entre 60% et 86% des patients hospitalisés),
- l'essoufflement (entre 53% et 80% des patients hospitalisés),
- l'asthénie (38% des patients hospitalisés),
- les troubles digestifs à type de nausées/vomissements ou diarrhée (entre 15% et 39 % des patients hospitalisés),
- les myalgies (entre 15 % et 44 % des patients hospitalisés)

Les patients ont parfois d'autres présentations cliniques notamment chez les patients ambulatoires, tels que des symptômes gastro-intestinaux isolés. Des dysfonctionnements olfactifs et/ou gustatifs ont été signalés chez 64 % des patients dans une étude (14) ; de manière moins fréquente, l'anosmie ou l'agueusie peut être le seul symptôme présent (environ 3 % des patients) (13,15).

1.6 Diagnostic

Le diagnostic du COVID-19 est généralement posé à l'aide d'un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) sur un prélèvement respiratoire obtenu par écouvillonnage naso-pharyngé.

Cependant, en raison des risques de faux négatifs, les éléments cliniques, biologique et l'imagerie peuvent également permettre d'établir un diagnostic présumé. Une modélisation a estimé la sensibilité du test à 33% quatre jours après l'exposition, 62% le jour de l'apparition des symptômes, et 80 % 3 jours après l'apparition des symptômes (16,17).

Les facteurs modifiant la sensibilité du test comprennent la technique de prélèvement, le temps écoulé depuis l'exposition et la source de l'échantillon. Les échantillons de prélèvements des voies respiratoires inférieures, comme le liquide de lavage broncho-alvéolaire, sont plus sensibles que les échantillons des prélèvements des voies respiratoires supérieures.

Les perturbations biologiques les plus fréquentes lors d'une infection à SARS-CoV2 sont : une élévation de la C- réactive protéine (CRP), une augmentation du LDH, une cytolysse hépatique, une hypoalbuminémie. L'anomalie hématologique la plus commune est la lymphopénie (13,18). Une élévation des D-dimères est également retrouvée. Ces anomalies ne

sont pas spécifiques de cette maladie, mais sont des marqueurs de sévérité : plus les anomalies sont importantes, plus l'infection est sévère. La lymphopénie et les D-dimères sont les plus associés au pronostic (19).

1.7 Thérapeutiques Actuelles

La prise en charge des patients atteints de COVID-19 consiste principalement à administrer les soins de support de la défaillance respiratoire et le traitement des complications :

- Administration d'oxygénothérapie pour compenser l'hypoxie causée par l'infection virale.
- Anticoagulation préventive voire curative en cas de complications thrombotiques
- Antibiothérapie en cas de surinfection pulmonaire

En ce qui concerne la recherche de traitement spécifique, l'urgence créée par cette pandémie a engendré de nombreux essais cliniques, initialement sur des molécules déjà sur le marché ayant un potentiel effet sur le virus. Puis, dès la mise en évidence d'une physiopathologie en 2 phases, les essais se sont également concentrés sur des molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulateurs. Le détail des traitements curatifs d'intérêts ayant fait l'objet d'essais sont résumés en ANNEXE 1.

Au fil du développement de l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19, des nouveaux moyens de lutte sont apparus : prévention vaccinale, traitement prophylactique par anticorps monoclonaux et traitement inflammatoire ciblé (*figure 5*).

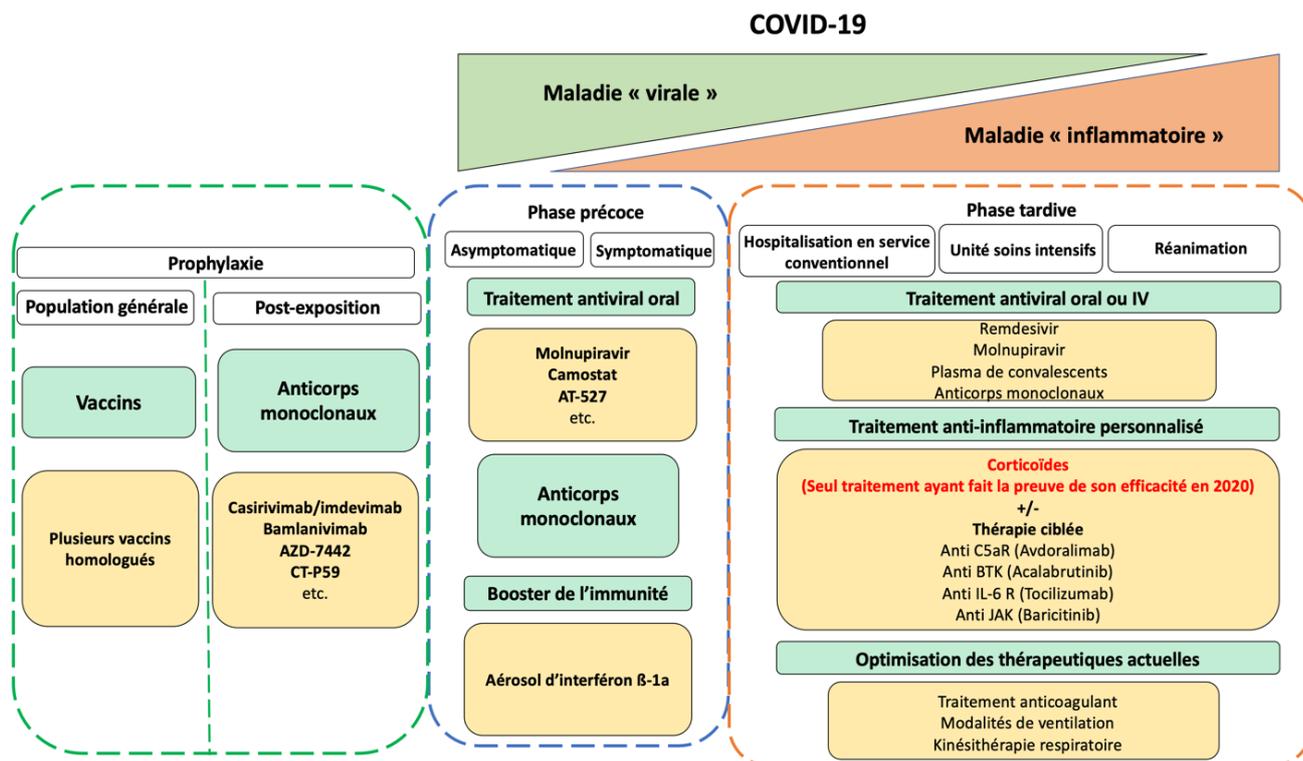


Figure 5 : Schéma proposant l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 en fonction du stade de la maladie. Extrait de la Commission Opérationnelle Risque Epidémiologique et Biologique (COREB)

2. Définitions et état de la littérature actuelle concernant les symptômes à distance de l'infection covid

Dès la fin de la première vague épidémique en mai 2020, la persistance de symptômes plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations, a été décrite chez plus de 20 % des patients après 5 semaines et chez plus de 10 % des patients après 3 mois (20). La prévalence des symptômes résiduels retrouvée dans ce premier travail va rapidement se révéler bien inférieure aux prévalences relatées dans les études suivantes. Le caractère multi-symptomatique et fluctuant de ces manifestations cliniques génère des interrogations et des inquiétudes pour les patients et les cliniciens.

L'histoire naturelle de cette maladie n'est pas connue. Les données évolutives sont encore rares et les mécanismes physiopathologiques sont au stade d'hypothèses. Le terme « Covid-long » a été utilisé par les patients puis repris dans la littérature pour qualifier ce phénomène. Afin d'aider les praticiens et les patients, des fiches rapides sont diffusés par la Haute Autorité Santé (HAS) en février 2021. Ce premier texte, en l'absence de données épidémiologiques et physiopathologiques précises, privilégie la notion de « symptômes prolongés » (21)

Il s'agit de patients atteints par le SARS-CoV2, présentant tous types de symptômes, présents au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie, non expliqué par un autre diagnostic sans lien connu avec la COVID-19.

Les symptômes prolongés sont très variés : fatigue, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, palpitations, troubles de la concentration et de mémoire, manque du mot, céphalées, paresthésies, sensation de brûlure, trouble de l'odorat et du goût, acouphènes, vertiges, odynophagie, douleurs musculaires, troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, douleurs abdominales, nausées, prurit, alopecie, fièvre, frissons... Une étude récente fait état de plus de 200 symptômes différents (22).

La prévalence de ces symptômes est variable selon les études. Ces variations sont liées à la population étudiée (ambulatoire ou hospitalière), aux délais de réévaluation, aux méthodes diagnostiques utilisées (questionnaires, examens...).

L'évolution de la littérature a conduit, dans l'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 16 mai 2021 (23), à préférer le terme « symptômes persistants », plus adapté. En effet, selon Goran et al. (24), le terme « syndrome post-Covid » est en décalage avec l'histoire naturelle de la maladie. De même, le terme « séquelle » désigne une complication plus ou moins tardive et durable d'une maladie, et sous-entend un caractère permanent qui n'est pas vérifié pour l'instant.

De plus, il existe une tendance à l'allongement de la durée à partir de laquelle on parle de symptômes persistants : l'étude de Nalbandian et al. (25) distingue une évolution vers une forme lentement résolutive (forme subaiguë entre 4 et 12 semaines) et une forme chronique (persistance de plus de 12 semaines).

Les recommandations anglaises du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) émises en décembre 2020 (26) définissent quant à elles :

- La COVID-19 aiguë (« *acute COVID-19* ») : pour les symptômes de moins de 4 semaines
- La COVID-19 prolongée ou continue (« *ongoing symptomatic COVID-19* ») : symptômes persistants entre 4 et 12 semaines
- Le Syndrome Post COVID-19 : (« *Post-COVID-19 syndrom* ») : symptômes apparus durant ou après l'infection et prolongés à plus de 12 semaines non expliqués par un diagnostic alternatif.

Le terme COVID-long (« *Long COVID* ») désigne les cas de COVID-19 prolongés ainsi que les syndromes post COVID-19.

Dans ce travail, élaboré en parallèle des différents avis et recommandations, aucune distinction ne sera faite entre les différents termes : « COVID long », « symptômes persistants », « symptômes résiduels », « symptômes prolongés » qui seront utilisés de manière équivalente et synonyme pour désigner les symptômes présents lors de la réévaluation.

3. Place des corticoïdes dans le traitement des infections

C'est aux États Unis qu'en 1933 une équipe de chimistes parvient à isoler à partir d'extraits de glandes surrénales animales plusieurs hormones parmi lesquelles figure le cortisol. Les premiers patients traités par corticoïdes étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les médecins et chimistes à l'origine de ces travaux (Kendall, Reichstein et Hench) reçoivent en 1950 le Prix Nobel de médecine et de physiologie pour leur découverte. Les indications se sont depuis élargies. L'utilisation des corticoïdes par voie générale est maintenant fréquente, que ce soit pour des cures courtes ou prolongées. Du fait de son action immunosuppressive (blocage de la production et des effets de plusieurs interleukines, opposition à l'activation de la cascade des fractions du complément) et anti-inflammatoire (blocage de la production de prostaglandines et de leucotriènes), les risques infectieux liés à leur prescription en cure prolongée sont connus et redoutés. Il existe néanmoins des indications à la prescription de corticoïdes dans la prise en charge thérapeutique de certaines infections.

3.1 Infections bactériennes Oto-rhino-laryngées (O.R.L.)

Les maladies infectieuses ORL de l'adulte et de l'enfant représentent les indications principales des corticoïdes au cours des infections en France. Pourtant, leur bénéfice reste modeste quand il existe. Dans l'angine, une méta-analyse (27) montre qu'une faible dose unique de corticoïde peut soulager les douleurs sans augmenter les effets secondaires.

3.2 Tuberculose

La méningite tuberculeuse est une infection grave du système nerveux central avec une mortalité de 20 à 32 %, et des séquelles neurologiques persistantes pour 5 à 40 % des cas, au premier rang desquelles la surdité. L'utilité de la corticothérapie générale au cours de la méningite tuberculeuse reste controversée. Son intérêt serait de réduire l'inflammation arachnoïdienne, l'œdème et la pression intracrânienne, ainsi que de traiter la vascularite des artères cérébrales de petit calibre. D'après une méta-analyse de la Cochrane Library regroupant 9 études, il existe un bénéfice du groupe traité par corticoïdes sur la mortalité : le risque relatif

(RR) est de 0,78, intervalle de confiance 95% (IC 95%) [0,67–0,91], avec une amélioration significative, quelle que soit la gravité du tableau initial (28). La réduction des séquelles neurologiques est elle aussi significative chez les patients traités par corticoïdes : RR égal à 0,82, IC 95% compris entre [0,70-0,90] (28).

Pour la péricardite tuberculeuse, deux études randomisées sont disponibles. Elles montrent une réduction de la mortalité de 34 à 17 % chez 58 patients séropositifs pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (29), et de 14 à 3 % chez 150 patients séronégatifs pour le VIH (30). En revanche, la constriction péricardique n'est pas améliorée par la corticothérapie, que ce soit en termes de décès ou de recours à la chirurgie (péricardectomie ou drainage) (31).

La pleurésie tuberculeuse n'est pas améliorée par la corticothérapie, ni pour la capacité respiratoire, ni pour la survenue de décès. L'élément essentiel reste le drainage physique de l'épanchement (32–34).

L'utilisation de la corticothérapie n'a jamais fait l'objet d'étude dans la miliaire tuberculeuse hypoxémiante.

3.3 Méningite bactérienne

La corticothérapie, lorsqu'elle est administrée juste avant ou avec la première dose d'antibiotique, améliore le pronostic des méningites bactériennes tant de l'adulte que de l'enfant et quel que soit le schéma thérapeutique utilisé. L'intérêt réside dans la réduction significative des séquelles neurosensorielles au premier rang desquelles apparaît la surdité qui passe de 15,5 à 3,3 % chez l'enfant (35).

Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de diminution de la mortalité, probablement du fait de l'effectif trop faible (200 enfants) pour un événement rare. Chez l'adulte, la corticothérapie permet de diminuer la durée des troubles de conscience, le risque d'épilepsie résiduelle, et la mortalité de 15 à 7% (36). Le bénéfice maximal est obtenu dans les formes sévères à *Streptococcus pneumoniae*. La mortalité est réduite chez l'adulte de l'hémisphère nord (37).

3.4 Pneumocystose

La pneumocystose est une pneumopathie interstitielle souvent bilatérale due à un agent fongique opportuniste *Pneumocystis jirovecii* qui affecte les personnes immunodéprimées de tout âge dont le déficit immunitaire est la conséquence d'une infection, en particulier par le virus du Sida ou d'un traitement pharmacologique. Chez les patients atteints du VIH l'adjonction de corticothérapie au traitement spécifique permet de diminuer le risque de

défaillance respiratoire et de décès (38). Chez les patients non-VIH, seules quelques études rétrospectives sont disponibles et les résultats sont contradictoires (39,40).

3.5 Sepsis sévère de l'adulte

Au cours du sepsis grave, les cytokines pro-inflammatoires ont un rôle supprimeur sur les surrénales, et elles induisent une résistance au cortisol des tissus périphériques.

Dans les études chez l'animal, l'utilisation des corticoïdes allonge la survie des animaux infectés (41). Des études chez le volontaire sain ont montré qu'après l'administration d'endotoxine, de faibles doses de corticoïdes prévenaient le relargage des cytokines pro-inflammatoires et l'activation des cellules endothéliales et des neutrophiles en inhibant la phase initiale aiguë de la réponse inflammatoire (42). Différentes études sont disponibles dans la littérature, qui ont comparé l'effet de différents schémas de corticothérapies à un placebo. Initialement et jusqu'aux années 1980, on comparait l'effet immunosupprimeur de la dexaméthasone ou de la méthylprednisolone à un placebo. Leurs résultats ne sont pas univocaux et aucune recommandation n'a émergé en faveur de l'utilisation des corticoïdes à la phase aiguë du choc septique (43–45).

Puis, le concept d'insuffisance surrénale relative induite par le sepsis a fait son apparition. On a alors comparé l'effet de faibles doses d'hydrocortisone au placebo. À partir d'une méta-analyse réalisée sur 22 études randomisées, l'administration des corticoïdes lors du choc septique n'a pas d'effet sur la mortalité à 28 jours et/ou au cours de l'hospitalisation (46). Cependant, il existe une tendance favorable à la prescription des corticoïdes si on administre de faibles doses (< 300 mg/j d'hydrocortisone) pour une durée prolongée (> 5 jours) sur la mortalité ($p < 0,05$). Les recommandations actuelles de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation sont de traiter par 200 à 300 mg/j d'hydrocortisone, en bolus ou en perfusion continue, tout patient atteint de choc septique résistant aux drogues vasopresseuses.

3.6 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le SDRA est une affection pulmonaire grave dont la mortalité est élevée, définie par 1) insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins, 2) opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique, 3) absence d'argument pour un œdème hydrostatique prédominant, 4) hypoxémie avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ mmHg pour une pression télé-expiratoire positive réglée à 5 cmH₂O ou plus avec 3 stades de gravité définis en fonction de l'hypoxémie (conférence de Berlin, 2012).

Il s'agit d'une pathologie hétérogène, dont les étiologies sont multiples.

La physiopathologie est basée sur l'activation excessive de l'inflammation induisant l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'extravasation du plasma dans le parenchyme pulmonaire. La corticothérapie, par son effet anti-inflammatoire et immunomodulateur, semblait intéressante. Plusieurs méta-analyses évaluant les effets de la corticothérapie dans le SDRA concluent à une absence d'effet sur la mortalité, voir même entraîne une aggravation dans les SDRA grippaux (47–49).

3.7 Autres infections virales

Comme vu précédemment, la corticothérapie n'est pas utilisée dans le SDRA de l'adulte, notamment en cas d'étiologie grippale, les essais montrant même parfois une augmentation de la mortalité (50). La corticothérapie a été étudiée dans les autres infections à coronavirus :

Concernant le MERS-COV, une étude rétrospective sur 309 patients, montre une absence d'association avec la mortalité à 90 jours, mais un allongement de la clairance virale. L'hydrocortisone était la corticothérapie la plus fréquemment utilisée (68.2% des patients) (51)

Concernant le SARS-COV-1, les études montrent une tendance en faveur de la corticothérapie : dans une étude rétrospective hongkongaise portant sur plus de 1000 patients, l'utilisation de corticoïdes dans son ensemble n'a pas montré davantage en termes de survie par rapport à l'absence de corticoïdes. Cependant, lorsque les différents types de corticostéroïdes ont été analysés, le groupe méthylprednisolone intraveineux a présenté une mortalité plus faible que le groupe sans stéroïdes (Odd Ratio = 0,25 IC 95% [0,07-0,90], p = 0,03) (52); une étude rétrospective chinoise sur 401 patients n'a pas montré de bénéfice en termes de survie sur l'ensemble des patients infectés, mais une diminution de la mortalité et de la durée d'hospitalisation sur la population atteinte de formes sévères (53).

D'autres infections virales, comme certaines arboviroses, font l'objet de traitement par corticoïdes, notamment le chikungunya. L'infection au virus du chikungunya se divise en une phase aiguë inférieure à 3 mois et une phase chronique supérieure à 3 mois. La phase aiguë se distingue elle-même en une phase virémique dans les 5 premiers jours et une phase post virale subaiguë de 5 à 21 jours. L'atteinte prédominante dans cette infection est articulaire. Les recommandations françaises et brésiliennes préconisent, en cas d'atteinte articulaire en phase subaiguë, une corticothérapie (54,55).

Concernant l'infection à SARS-COV-2, au vu de la physiopathologie précédemment décrite, la lutte contre la phase inflammatoire est un rôle clé dans la prise en charge des patients pour éviter les formes sévères et réduire la mortalité. La corticothérapie, anti-inflammatoire de premier choix apparaît donc comme une thérapeutique essentielle dans le traitement de cette maladie. Les essais cliniques ont largement confirmé l'efficacité des corticoïdes dans la COVID-19 sur les formes modérées à sévères (ANNEXE 1).

HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le traitement par corticoïde à la phase aiguë des patients atteints de COVID-19 de forme modérée à sévère est un des seuls traitements ayant prouvé son efficacité, et s'est démocratisé en fin de première vague, notamment après l'étude phare RECOVERY (56).

La physiopathologie de la persistance des symptômes est encore mal comprise dans la littérature. Certains auteurs évoquent que la persistance de ces symptômes soit liée à un état inflammatoire chronique : la Société britannique d'immunologie suggère que les réponses inflammatoires peuvent aggraver des conditions préexistantes, mais peuvent également en provoquer de nouvelles. Ils notent également que l'inflammation peut entraîner des complications thrombotiques. Bergamaschi et al. (57) ont démontré que les personnes nécessitant une admission à l'hôpital avaient des réponses immunitaires retardées et concluent que les changements inflammatoires tardifs et des défauts cellulaires persistants peuvent contribuer à l'apparition de la maladie de COVID long. Doykov et al. (2020) ont analysé des échantillons de sang provenant des travailleurs de la santé positifs au Covid19, asymptomatiques ou paucisymptomatiques. En comparaison avec des témoins négatifs, leurs profils de dosage par spectrométrie de masse, ont conservé une réponse inflammatoire significative deux mois plus tard avec biomarqueurs élevés (58). Dans l'étude de Mandal et al. (59), 30.1% sur 229 patients avait une élévation des D-dimères et 9.5% sur 190 patients avaient une élévation anormale de la CRP à 2 mois de suivi.

Notre principale hypothèse est donc que la corticothérapie, prescrite pour atténuer voire prévenir la phase inflammatoire du COVID a un impact sur la survenue de symptômes prolongés.

Les objectifs de notre travail sont dans un premier temps d'évaluer l'impact de la corticothérapie sur la survenue des symptômes prolongés. Dans un second temps, les facteurs associés à la présence d'un symptôme persistant seront également étudiés.

MATERIEL ET METHODES

1. Population de l'étude

Les personnes incluses dans l'étude sont les patients majeurs ayant été hospitalisés, avec un diagnostic de SARS-CoV-2 et revus lors de l'Hôpital De Jour (HDJ) de pneumologie à environ 3 mois après leur sortie d'hospitalisation. La période durant laquelle l'hospitalisation a eu lieu était du 2 février 2020 au 28 décembre 2020, la période de suivi en hôpital de jour s'est déroulé du 28 mai 2020 au 6 mai 2021. Le choix de ces périodes est double : d'une part les 2 vagues épidémiques ont été prises dans leur ensemble, d'autre part, les premiers variants d'intérêt entraînant des formes potentiellement plus graves ont été décrits en France dès le début de l'année 2021 (60).

Le diagnostic d'infection à SARS-COV2 a été porté lorsqu'un test PCR SARS-COV-2 était positif au cours du séjour hospitalier, à défaut lorsque la clinique était compatible, associé à une imagerie scanographique thoracique en faveur d'une pneumopathie à SARS-COV2, en l'absence d'autres diagnostics différentiels.

Les critères d'exclusions étaient : 1) refus de participer à l'étude, 2) données de l'interrogatoire de visite en HDJ peu fiables (présence de troubles cognitifs par exemple).

Afin de distinguer au mieux les symptômes persistants en lien avec la COVID-19 et les symptômes séquellaires en lien avec l'hospitalisation, les analyses ont été effectuées à la fois sur l'ensemble de la population mais également spécifiquement sur les patients ayant eu un séjour dans une unité de soins intensifs et sur les patients hospitalisés dans les services de soins courants.

L'ensemble des patients participants ont reçu une lettre d'information. En cas d'opposition, ils n'étaient pas inclus. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'examen institutionnel et le comité d'éthique du CHU Amiens-Picardie (PI2018_843_0049).

2. Recueil et collection des données

Ces patients ont donc constitué la cohorte SeqCOV : les patients ont été recontactés pour une visite médicale à environ 3 mois de la sortie d'hospitalisation pour : un interrogatoire, avec

un questionnaire *Hospitalisation Anxiety and Depression Scale* (HAD-A et D), un examen clinique, un scanner thoracique et un échodoppler veineux des membres inférieurs. Une épreuve fonctionnelle respiratoire était effectuée si le patient était en capacité de réaliser l'examen. Il était proposé au patient de réaliser une prise de sang en externe.

Les données recueillies pour notre travail étaient :

- données démographiques et antécédents : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), diabète, hypertension artérielle (HTA), tabagisme, antécédents de maladies cardiovasculaires, maladies pulmonaires chroniques, néoplasie, immunodépression, insuffisance rénale, affection neuromusculaire, les traitements pris au long cours,
- données cliniques : symptômes initiaux, début des symptômes, date de la PCR positive, nombre de jours d'hospitalisation, passage en réanimation, nombre de jours en réanimation, score d'Indice de Gravité Simplifié (IGS), le mode d'oxygénation, les traitements reçus, la présence de complications infectieuses et thrombotiques,
- données paracliniques : bilans biologiques incluant nadir lymphocytes, pic de CRP, D-dimères, scanner thoracique,
- données de l'HDJ : date de réévaluation, symptômes persistants au moment de la réévaluation, bilan biologique et scanner de réévaluation.

L'ensemble des données étaient collectées à partir des dossiers médicaux. Les données des patients étaient anonymisées et recueillies dans un tableur Sharepoint (Microsoft®).

3. Critère de jugement principal

La première partie de notre travail était d'évaluer l'utilisation de la corticothérapie à la phase aiguë du COVID-19 sur les symptômes résiduels présents à la réévaluation lors de l'HDJ.

L'exposition aux corticoïdes était définie par la prescription de plus de 3 jours d'équivalent dexaméthasone 6 mg au cours de l'hospitalisation des patients. La durée, le mode, la posologie, le relai étaient à la discrétion du prescripteur en fonction des connaissances scientifiques connues.

La population est donc constituée de 2 groupes définis par la prescription ou non de corticoïdes au cours de la prise en charge pour COVID-19.

Le critère de jugement principal était la présence d'au moins un symptôme à la consultation de suivi.

4. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient multiples :

- D'une part, afin de compléter les analyses sur l'impact de la corticothérapie, le nombre de symptômes résiduels, ainsi que les 2 principaux symptômes retrouvés ont été analysés
- D'autre part, la seconde partie de notre travail était d'identifier les facteurs associés à la présence d'un symptôme résiduel. Dans ce cas, la population était divisée en 2 groupes : présence ou absence de symptômes résiduels lors du suivi.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel SPSS version 27 (IBM, New York, Etats-Unis d'Amérique).

Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm écart type ou médiane avec intervalle interquartile (IQR) et les variables catégorielles en nombre et pourcentage. Les relations entre les variables continues des différents groupes étaient étudiées en utilisant le test t de Student (test de Mann-Whitney pour les données ne suivant pas de distribution normale). Les différences pour les variables catégorielles ont été comparées par le test du χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les groupes ≤ 5 .

Concernant l'évaluation de la corticothérapie sur le Covid long : des modèles de régression logistiques multivariées ont été effectuées pour estimer l'Odd Ratio (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) pour l'association entre l'utilisation de la corticothérapie et les variables catégorielles (présence d'un symptôme persistant, asthénie, dyspnée). Pour l'association avec les variables continues (nombre de symptômes persistants), des modèles de régressions linéaires ont été utilisés pour estimer le risque bêta et les IC95%.

Plusieurs modèles ont été construits pour prendre en compte d'éventuelles covariables confondantes, incluant l'âge, le sexe, le tabagisme, l'HTA, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, le nombre de symptômes initiaux, et la durée du séjour hospitalier par incrémentation pas à pas. Ces modèles ont été appliqués

sur la population totale, sur la population ayant été hospitalisée sans passage en réanimation, sur la population ayant effectué un séjour en réanimation.

En ce qui concerne l'évaluation des facteurs de risque associés au Covid long, il a été réalisé une estimation de risque évalué par le calcul de l'Odd ratio avec IC95% pour les analyses univariées des variables d'intérêts. Les variables ayant une p-value <0.10 ont été inclus dans le modèle multivarié.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

Durant la période d'étude, 586 patients sont sortis d'hospitalisation avec un diagnostic de COVID-19, 270 n'ont pas été inclus : 34 sont décédés avant la réévaluation en HDJ, 138 ont déclinés leur participation, 79 patients avaient un interrogatoire peu fiable en lien avec une pathologie neurologique et/ou psychiatrique, 19 ont été revus trop tardivement. (Figure 6)

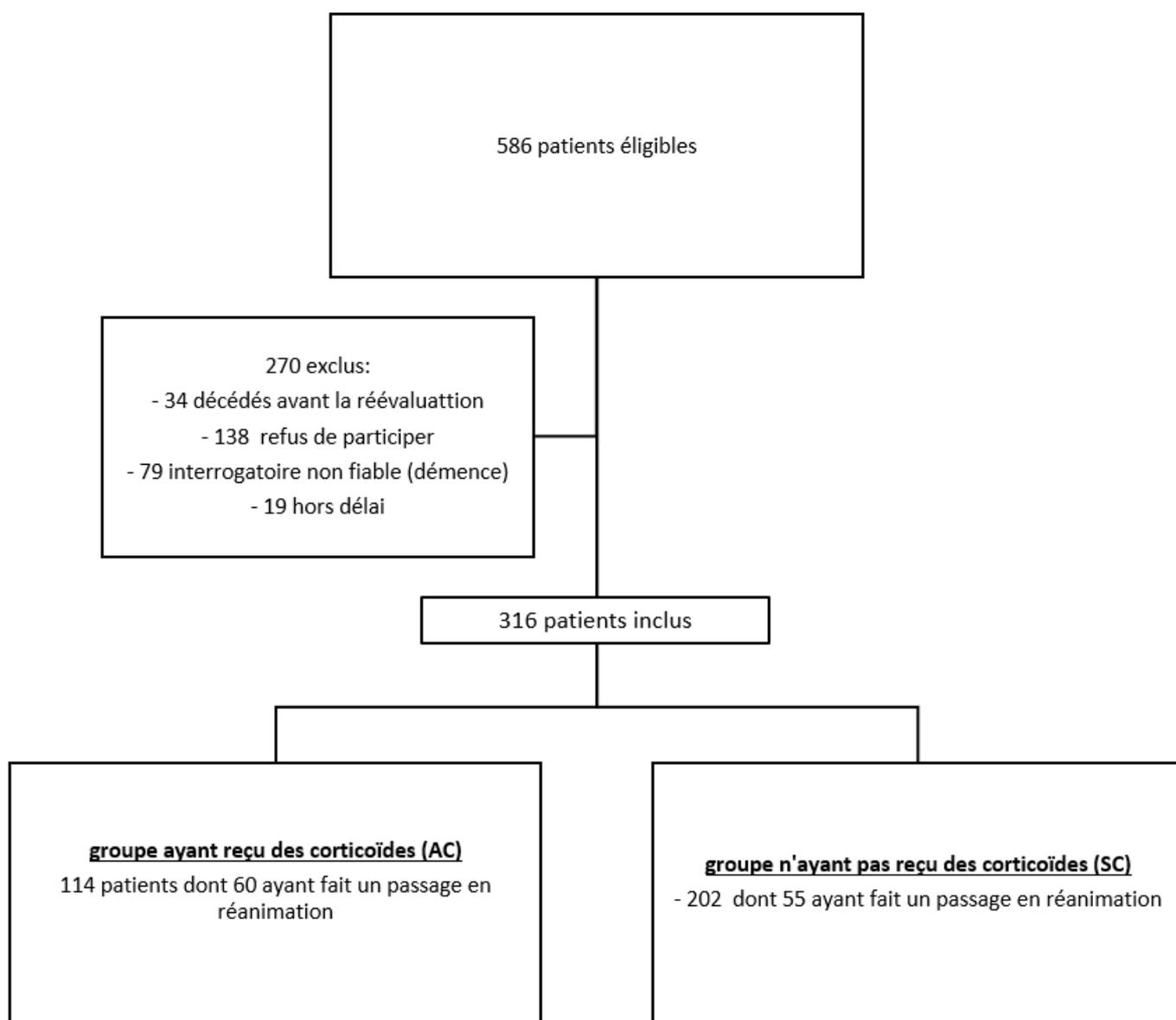


Figure 6 : *Diagramme de flux*

La population étudiée comportait 316 patients, l'âge moyen était de $64,1 \pm 14,3$ ans, majoritairement des hommes (59,2%). L'IMC était de $30,27 \pm 6.6$ kg/m². 165 patients étaient hypertendus soit plus de la moitié de la cohorte (52,2%) et 85 patients étaient diabétiques (26,9%).

1.1 Caractéristiques démographiques cliniques et paracliniques lors de l'hospitalisation pour la COVID-19

Les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques de la population étudiée sont résumées dans le Tableau 1.

Les patients ayant bénéficié de la corticothérapie étaient plus jeunes de 3,5 ans (61,9 vs 65,4, $p= 0,035$), avaient un IMC plus important (31,16 kg/m² vs 29,71kg/m², $p = 0,06$). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant le reste des comorbidités (antécédent cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, néoplasie). 20% de la cohorte avait des inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) ainsi que des bêtabloquants comme traitement au long cours.

Le nombre initial de symptômes présenté par les patients était de 5 (intervalle interquartile (IQR) est entre 3 et 6). L'hypo/hyperthermie et l'anosmie étaient plus fréquemment présents dans le groupe SC (84,2% vs 70,2% $p= 0,003$ et 32,2% vs 21,1% $p= 0,035$ respectivement).

Comme attendu, l'évolution diffère entre les groupes, avec un séjour plus prolongé dans le groupe AC (médiane de la durée d'hospitalisation : 12 jours versus 10 jours, $p= 0,02$) et plus de passage dans une unité de soins intensifs ou réanimation (52,6% vs 27,2, $p< 0,001$). De même, la prise en charge des patients était différente, avec une plus forte proportion de patient nécessitant une intubation (23,7% vs 12,9%, $p = 0,013$), de l'oxygénothérapie haut débit (21,9% vs 5,5%, $p = 0,001$) dans le groupe AC. La prescription des corticoïdes a été globalement respectée : peu de patient non oxygénorequérant ont reçu une corticothérapie (1,8%).

Les autres traitements utilisés au début de l'épidémie étaient le hydroxychloroquine (15% des patients), le lopinavir/ritonavir (16% des patients) et le remdesivir (3.5% des patients).

En ce qui concerne les complications, 57 patients avaient une infection documentée, 203 ont bénéficié d'une antibiothérapie dans leur prise en charge. 7,3% ont présenté des thromboses.

Le nadir des lymphocytes était significativement plus bas dans le groupe AC (714 ± 330 vs 859 ± 403 , $p = 0,001$), la valeur maximale de la C-Reactive Proteine (CRP) était similaire dans les 2 groupes.

253 patients ont bénéficié d'un scanner thoracique avec évaluation de l'atteinte parenchymateuse au cours de leur hospitalisation, celle-ci était plus marquée dans le groupe AC.

1.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques lors de la réévaluation

La réévaluation a eu lieu à environ 4 mois (médiane = 115 jours, IQR 103-130) à partir de l'entrée en hospitalisation. 201 patients présentaient encore des symptômes soit 63,6%.

La prévalence des symptômes persistants est présentée dans le tableau 1. Une répartition plus visuelle de ces symptômes est représentée figure 7. Les 2 symptômes les plus fréquemment décrits étaient la dyspnée (39,2%), et l'asthénie (37,1%).

Des troubles neurocognitifs à type de trouble de la concentration, manque du mot étaient présents pour 10.1% des patients de la cohorte totale avec une différence significative en défaveur de la corticothérapie : 6,4% dans le groupe SC vs 16,7% dans le groupe AC, $p= 0,004$. En revanche, les modifications de comportement à type d'anxiété, irritabilité semble plus fréquent dans le groupe SC (11,9%) comparativement au groupe AC (4,4%), $p=0,03$.

De nombreux autres symptômes ont été décrits chez moins de 10% de la population, tels qu'une toux résiduelle, des douleurs thoraciques, des douleurs musculaires, une anosmie ou dysosmie, une agueusie ou dysgueusie, des céphalées, une alopécie, des modifications du comportement à type d'irritabilité ou anxiété. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes.

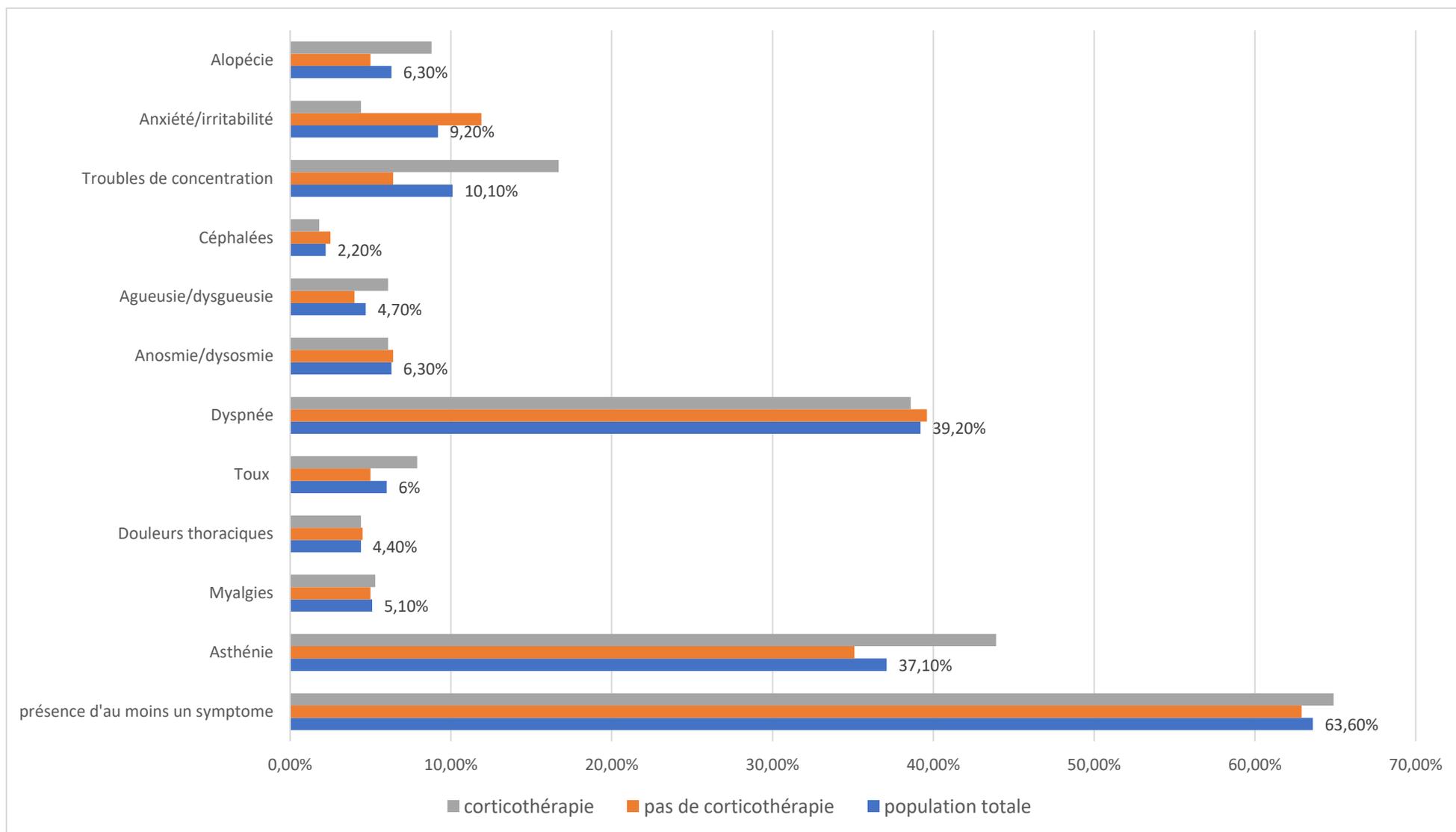


Figure 7: Prévalence des symptômes résiduels (diagramme en barre)

Tableau 1: Caractéristiques des patients en fonction de l'utilisation des corticoïdes à la phase aiguë

Variables	Population totale (n=316)	Pas de corticothérapie (n=202)	Corticothérapie (n=114)	p- value
Caractéristiques patients				
Age (années)	64,1 ± 14,3	65,4 ± 15,1	61,9 ± 12,7	0,035
>65 ans	156 (49,4)	110 (54,5)	46 (40,4)	0,016
Sexe masculin	187 (59,2)	120 (59,4)	67 (58,8)	0,91
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	30,27 ± 6,6	29,71 ± 6,7	31,16 ± 5,8	0,06
Obésité >30 kg/m ²	147 (47)	88 (44,2)	59 (51,8)	0,20
Comorbidités :				
HTA	165 (52,2)	111 (55)	54 (47,4)	0,20
Diabète	85 (26,9)	48 (23,8)	37 (32,5)	0,09
Tabac	119 (37,7)	71 (35,1)	48 (42,1)	0,22
Maladies cardio-vasculaires	97 (30,7)	65 (32,2)	32 (28,1)	0,45
Maladie pulmonaire chronique	68 (21,5)	45 (22,3)	23 (20,2)	0,66
Maladie rénale chronique	17 (5,4)	12 (5,9)	5 (4,4)	0,62
Néoplasie	12 (3,8)	9 (4,5)	3 (2,6)	0,55
Femme enceinte	8 (2,5)	4 (2)	4 (3,5)	0,47
Traitement				
Corticothérapie au long court	17 (5,4)	9 (4,5)	8 (7)	0,33
Immunosuppresseurs	21 (6,6)	11 (5,4)	10 (8,8)	0,25
IEC	68 (21,5)	48 (23,8)	20 (17,5)	0,20
ARA2	41 (13)	27 (13,4)	14 (12,2)	0,78
Bétabloquant	66 (20,9)	45 (22,3)	21 (18,4)	0,42
Metformine	50 (15,8)	27 (13,4)	23 (20,2)	0,11
Symptômes initiaux				
Nombre initial de symptômes	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (3-6)	0,50
Asthénie	109 (34,5)	67 (33,2)	42 (36,8)	0,51
Dyspnée	192 (6,8)	123 (60,9)	69 (60,5)	0,95
Hypo/hyperthermie	250 (79,1)	170 (84,2)	80 (70,2)	0,003
Myalgies	160 (50,6)	97 (48)	63 (55,3)	0,22
Douleurs thoraciques	60 (19)	42 (20,8)	18 (15,8)	0,28
Toux	223 (70,6)	139 (68,8)	84 (73,7)	0,36
Anosmie/dysosmie	89 (28,2)	65 (32,2)	24 (21,1)	0,035
Agueusie/dysgueusie	105 (33,2)	72 (35,6)	33 (28,9)	0,23
Céphalées	62 (19,6)	34 (16,8)	28 (24,6)	0,10
Malaise/vertiges	25 (7,9)	20 (9,9)	5 (4,4)	0,08
Diarrhées	95 (30,1)	64 (31,7)	31 (27,2)	0,40
Evolution et prise en charge				
Durée d'hospitalisation en jours	10 (6-19)	10 (5,75-17)	12 (7,75-22,5)	0,021
Passage en réanimation	115 (36,4)	55 (27,2)	60 (52,6)	<0,001
Mode d'oxygénation				
Pas d'oxygénothérapie	39 (12,3)	37 (18,8)	2 (1,8)	<0,001
O ₂ <4L	135 (42,7)	96 (47,5)	39 (34,2)	0,022
O ₂ >4L	50 (14,2)	29 (14,4)	21 (18,4)	0,34
OHD ou VNI	39 (12,3)	13 (6,4)	25 (21,9)	<0,001
IOT	53 (16,8)	26 (12,9)	27 (23,7)	0,013
Traitement spécifique				
Hydroxychloroquine	48 (15,2)	30 (14,9)	18 (15,8)	0,82
Remdesivir	11 (3,5)	4 (2)	7 (6,1)	0,06
Lopinavir/ritonavir	51 (16,1)	45 (22,3)	6 (5,3)	<0,001

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des patients en fonction de l'utilisation des corticoïdes à la phase aiguë

Variables	Population totale (n=316)	Pas de corticothérapie (n=202)	Corticothérapie (n=114)	p-value
Résultats biologiques				
Nadir lymphocyte (/mm ³)	804 ± 385	859 ± 403	714 ± 330	0,001
CRP max (mg/L)	140 ± 94	134 ± 100	152 ± 85	0,12
TDM thoracique	£			<0,001
Aucune atteinte parenchymateuse	18 (7,1)	16 (10,7)	2 (1,9)	
<25% d'atteintes parenchymateuse	95 (37,5)	67 (43,6)	30 (28,8)	
25-50% d'atteintes parenchymateuse	81 (32,0)	47 (31,5)	34 (32,7)	
>50% d'atteintes parenchymateuse	59 (23,3)	21 (14,1)	38 (36,5)	
Réévaluation à 4 mois				
Délai début des symptômes-réévaluation (j)	121 (109-139)	122 (109,75-139,25)	118 (109-137,75)	0,015
Délai début d'hospitalisation-réévaluation (j)	115 (103-130)	115 (104-131)	111(101-130,25)	0,41
Présence d'au moins un symptôme	201 (63,6)	127 (62,9)	74 (64,9)	0,72
Nombre de symptômes persistants	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,31
Symptômes persistants				
Asthénie	121 (37,1)	71 (35,1)	50 (43,9)	0,09
Myalgies	16 (5,1)	10 (5,0)	6 (5,3)	0,90
Douleurs thoraciques	14 (4,4)	9 (4,5)	5 (4,4)	0,98
Toux	19 (6,0)	10 (5,0)	9 (7,9)	0,29
Dyspnée	124 (39,2)	80 (39,6)	44 (38,6)	0,98
Anosmie/dysosmie	20 (6,3)	13 (6,4)	7 (6,1)	0,92
Agueusie/dysgueusie	15 (4,7)	8 (4,0)	7 (6,1)	0,38
Céphalées	7 (2,2)	5 (2,5)	2 (1,8)	1,0
Troubles de concentration	32 (10,1)	13 (6,4)	19 (16,7)	0,004
Anxiété/irritabilité	29 (9,2)	24 (11,9)	5 (4,4)	0,03
Alopécie	20 (6,3)	10 (5,0)	10 (8,8)	0,18
Fibrinogène (g/L)	§ 3,6 (3,10-4,17)	3,5 (2,9-4,2)	3,6 (3,2-4,2)	0,19
TDM thoracique	⊠			<0,001
Aucune atteinte parenchymateuse	122 (40,7)	96 (49,2)	26 (24,8)	
<25% d'atteintes parenchymateuse	127 (42,4)	78 (40,0)	47 (46,6)	
25-50% d'atteintes parenchymateuse	42 (14,0)	17 (8,7)	25 (23,8)	
>50% d'atteintes parenchymateuse	9 (3,0)	4 (2,1)	5 (4,8)	
HAD-A score	β 6,7 ± 4,3	7,06 ± 4,1	5,84 ± 4,4	0,08
HAD-D score	β 5,2 ± 5,1	5,41 ± 5,5	4,91 ± 4,3	0,56

Les données sont en valeurs absolues n (%), médiane (intervalle interquartile) ou moyenne ± déviation standard. Les groupes sont comparés avec le test T de Student, test Kruskal et Wallis, test χ^2 ou test de Fisher exact de façon appropriée.

Les abréviations sont : j : jours ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, CRP : C-Réactive Protéine, IOT : intubation orotrachéale, OHD : oxygénothérapie haut débit, VNI, ventilation non invasive.

£ 253 patients §248 patients ⊠ 300 patients β 166 patients

2. Impact de la corticothérapie sur la persistance de symptômes en lien avec la COVID-19

Afin de déterminer l'impact de la corticothérapie sur la persistance de symptômes en lien avec la COVID-19, des analyses univariées et multivariées selon deux modèles ont été réalisées. Après analyse sans paramètre d'ajustement (« modèle brut » : modèle 1), le second modèle a été construit avec des variables d'ajustement concernant l'état du patient : l'âge, le sexe, et les comorbidités (antécédents respiratoires, cardio-vasculaires, le tabagisme, l'HTA et le diabète). Un 3^{ème} modèle a été conçu en ajoutant des paramètres d'évolution de l'infection comme co-variable (nombre de jours d'hospitalisation et nombres de symptômes initiaux). *Pour plus de lisibilité, un résultat issu d'un modèle multivarié sera nommé par un indice.*

2.1 Impact de la corticothérapie sur la présence d'un symptôme résiduel

Sans variable d'ajustement, la corticothérapie n'était pas associée à la présence d'un symptôme résiduel : $OR_1 = 1,09$ IC95% (0,67-1,75) $p = 0,72$. Cette absence d'association se vérifie après ajustement : dans le modèle 2, l' OR_2 est de 1,09 IC95% [0,66-1,82], $p = 0,73$ ainsi que le modèle 3, avec toutes les variables d'ajustement : $OR_3 = 1,06$ IC95% [0,63-1,79], $p = 0,83$ (Tableau 2).

Lorsque l'on s'attarde à la population qui n'a pas eu de passage en réanimation, l'OR reste non significatif, et ce, quel que soit le modèle d'ajustement : $OR_3 = 1,27$ [0,61-2,63], $p = 0,52$. Le groupe de patient ayant fait un passage en réanimation ne fait pas d'exception : $OR = 1,11$ IC95% [0,46-2,70], $p = 0,81$.

2.2 Impact de la corticothérapie sur le nombre de symptômes persistants

Après analyse en régression linéaire, concernant la population totale, les coefficients standardisés béta ($S\beta$) montrent une faible influence de la corticothérapie sur le nombre de symptômes : $S\beta_3 = 0,05$, $p = 0,32$. Les patients hospitalisés ainsi que les patients ayant été en réanimation ont des $S\beta$ similaires à la population totale de notre cohorte (tableau 3).

2.3 Impact de la corticothérapie sur la présence d'asthénie résiduelle

Concernant l'analyse sur l'impact des corticostéroïdes sur la persistance de l'asthénie, aucune association n'a été montrée dans la population de réanimation ($OR_3 = 1,01$ IC95% [0,44-2,33], $p = 0,98$). En revanche, la significativité est proche d'être atteinte dans la population totale

(OR = 1,54 IC95% [0,93-2,50], p=0.09) ; la prescription de la corticothérapie et la présence de la fatigue est significativement associée : OR₃ = 2.38 IC95% [1,20-4,76], p = 0.01 (tableau 4).

2.4 Impact de la corticothérapie sur la présence d'une dyspnée résiduelle

L'analyse limitée à la présence d'une dyspnée persistante liée au COVID-19 n'a pas montré d'impact significatif de l'utilisation de corticostéroïdes dans la population globale (OR₃ = 0,90 IC95% [0,53-1,52]) ni dans aucun des sous-groupes (OR₃ = 1,11 IC95% [0,56-2,22], p = 0,76 pour les patients hospitalisés ; OR₃ = 0,68 IC95% [0,28-1,60], p = 0,40 pour les patients de réanimation (tableau 5).

L'ensemble des analyses de régression logistique sur le modèle multivarié pleinement ajusté (modèle 3) sont représentés sous forme de *forest plot* (figure 8).

Tableau 2 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la présence d'un symptôme résiduel lié au COVID-19 en utilisant les modèles de régression logistiques (présentés sous forme d'odds ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC95%))

Evènements	Population totale (n=316)		Patients hospitalisés sans admission en réanimation (n=201)		Patients admis en réanimation (n=115)	
	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value
Modèle 1	1,09 (0,67-1,75)	0,72	1,23 (0,64-2,38)	0,54	0,91 (0,42-1,96)	0,81
Modèle 2	1,09 (0,66-1,82)	0,73	1,27 (0,63-2,56)	0,50	0,92 (0,40-2,08)	0,83
Modèle 3	1,06 (0,63-1,79)	0,83	1,27 (0,61-2,63)	0,52	1,11 (0,46-2,70)	0,81

Les abréviations sont : OR : odd ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%,

Modèle 1 – Modèle brut

Modèle 2 – Age, sexe, comorbidités (obésité, hypertension artérielle, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire, tabac)

Modèle 3 – Modèle 2 + durée d'hospitalisation + nombre de symptômes initiaux.

Tableau 3 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec le nombre des symptômes résiduels liés au COVID-19 en utilisant les modèles de régression linéaire (présentés sous forme de coefficient standardisé bêta)

Evènements	Population totale (n=316)		Patients hospitalisés sans admission en réanimation (n=201)		Patients admis en réanimation (n=115)	
	Coefficient S β	p-value	Coefficient S β	p-value	Coefficient S β	p-value
Modèle 1	0,06	0,31	0,07	0,31	0,01	0,91
Modèle 2	0,06	0,27	0,09	0,24	-0,002	0,98
Modèle 3	0,05	0,32	0,07	0,29	0,04	0,70

Les abréviations sont coefficient S β : coefficient standardisé bêta.

Modèle 1 – Modèle brut

Modèle 2 – Age, sexe, comorbidités (obésité, hypertension artérielle, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire, tabac)

Modèle 3 – Modèle 2 + durée d'hospitalisation + nombre de symptômes initiaux.

Tableau 4 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la fatigue résiduelle en utilisant les modèles de régression logistiques (présentés sous forme d'odds ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC95%))

Events (n)	Population totale (n=316)		Patients hospitalisés sans admission en réanimation (n=201)		Patients admis en réanimation (n=115)	
	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value
Modèle 1	1,49 (0,93-2,38)	0,09	2,13 (1,12-4,0)	0,02	0,86 (0,40-1,82)	0,69
Modèle 2	1,59 (0,98-2,56)	0,06	2,38 (1,22-4,76)	0,01	0,84 (0,39-1,82)	0,66
Modèle 3	1,54 (0,93-2,50)	0,09	2,38 (1,20-4,76)	0,01	1,01 (0,44-2,33)	0,98

Les abréviations sont : OR : odd ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Modèle 1 – Modèle brut

Modèle 2 – Age, sexe, comorbidités (obésité, hypertension artérielle, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire, tabac)

Modèle 3 – Modèle 2 + durée d'hospitalisation + nombre de symptômes initiaux,

Tableau 5 : Association entre corticothérapie au cours de la phase active du COVID-19 (oui vs non) avec la dyspnée résiduelle en utilisant les modèles de régression logistiques (présentés sous forme d'odds ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC95%))

Events (n)	Population totale (n=316)		Patients hospitalisés sans admission en réanimation (n=201)		Patients avec admission en réanimation (n=115)	
	OR [IC95%]	p-value	OR [IC95%]	p-value	OR [IC95%]	p-value
Modèle 1	0,99 (0,62-1,59)	0,98	1,08 (0,56-2,04)	0,83	0,69 (0,33-1,43)	0,32
Modèle 2	0,99 (0,61-1,61)	0,97	1,16 (0,59-2,27)	0,66	0,59 (0,26-1,30)	0,18
Modèle 3	0,90 (0,53-1,52)	0,70	1,11 (0,56-2,22)	0,76	0,68 (0,28-1,60)	0,40

Les abréviations sont : OR : odd ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Modèle 1 – Modèle brut

Modèle 2 – Age, sexe, comorbidités (obésité, hypertension artérielle, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire, tabac)

Modèle 3 – Modèle 2 + durée d'hospitalisation + nombre de symptômes initiaux.

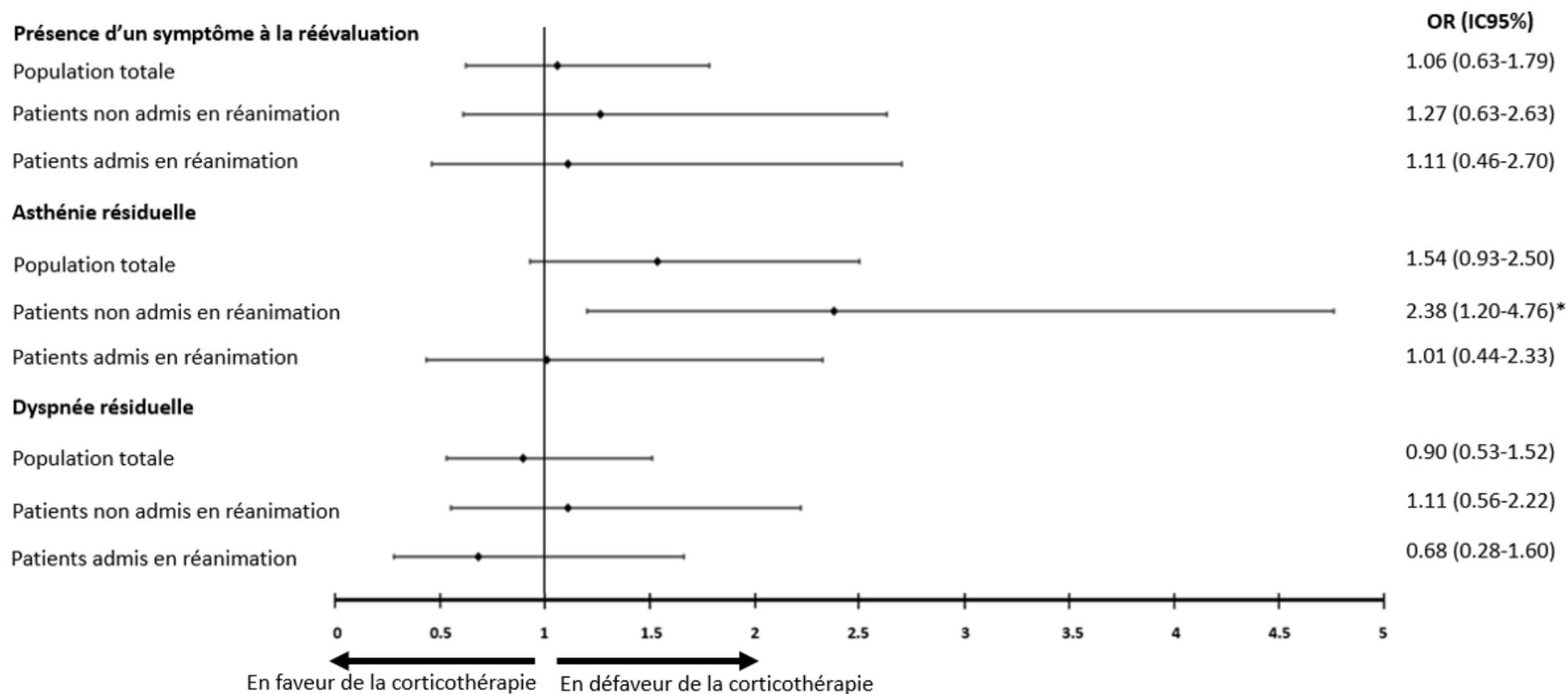


Figure 8 : Représentation en « forest plot » des analyses en régression logistique ajusté selon le modèle multivarié 3. * p= 0.01

3. Facteurs associés à la persistance d'un symptôme résiduel.

Afin de déterminer les facteurs associés à la présence d'un symptôme résiduel à 4 mois, des analyses univariées et multivariées ont été réalisées. L'analyse multivariée découle des co-variables significatives ($p < 0.10$) de l'analyse univariée.

La cohorte a été scindée en 2 groupes : présence ou absence d'un symptôme résiduel à 4 mois de suivi. Les caractéristiques démographiques, comorbidités, présentation clinique, suivi et symptômes résiduels sont résumées dans le tableau supplémentaire disponible en ANNEXE 3.

En analyse univariée, parmi les différents paramètres démographiques et les comorbidités, le genre masculin (OR = 0,53 IC95% [0,33-0,86], $p=0,01$), n'était significativement pas associé à la présence d'un symptôme résiduel. A l'inverse, l'HTA était facteur de risque de persistance d'un symptôme (OR = 1,64 IC95% [1,04-2,61], $p=0,04$). Ces deux paramètres restent très significatifs en analyse multivariée (OR = 0,49 IC95% [0,29-0,82], $p = 0.01$ et OR = 2,00 IC95% [1,20-3,33], $p = 0.01$ respectivement pour le sexe et l'HTA). Les traitements antihypertenseurs n'influençaient pas sur la présence de symptômes futurs (tableau 6). Concernant les paramètres cliniques de la maladie, en analyse univariée, le nombre de symptômes initiaux est associée à la persistance d'un symptôme résiduel avec un OR = 1,27 IC95% [1.12-1.45], $p < 0.01$. La durée d'hospitalisation, la ventilation mécanique invasive, et la prescription de lopinavir, avec un $p < 0.10$ sont incluses dans l'analyse multivariée. En analyse multivariée, seul le paramètre « nombre de symptômes initiaux » reste significatif : OR = 1,34 IC95% [1,16-1,54], $p < 0.01$ (tableau 6).

Au total, le sexe féminin, l'HTA et le nombre de symptômes initiaux sont associés de manière significative à la persistance d'un symptôme résiduel dans notre étude.

Pour aller plus loin, le détail des symptômes initiaux a été analysé en univarié et en multivarié et est présenté dans l'ANNEXE 4. Les symptômes pertinents en analyse univariée sont l'hypo/hyperthermie, les myalgies, la douleur thoracique, l'anosmie, les malaises, mais chacune de ces variables sont non significatives dans l'analyse multivariée. Pris isolément, chaque symptôme initial de la maladie n'influence pas la survenue de COVID long, mais avoir présenté une multitude de symptômes au départ semble être plus pourvoyeur de symptômes résiduels : si l'on distingue les patients ayant eu entre 0 et 3 symptômes (groupe 1) 4 et 7 symptômes (groupe 2) et plus de 7 symptômes :

- OR groupe 2 versus 1 = 1,84 IC95% [1,12-3,03]
- OR groupe 3 versus 1 = 5,83 IC95% [1,62-20,99]

De plus, le nombre de symptômes résiduels est corrélé aux nombres de symptômes initiaux avec un coefficient de corrélation de Pearson égal à 0,27, $p < 0.001$.

Tableau 6 : Analyse des paramètres associés à la présence d'un symptôme résiduel. OR : Odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

Variables	Symptômes résiduels à 4 mois			
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Caractéristiques du patient				
Age (années)	0,99 (0,98-1,01)	0,62		
>65 ans	0,84 (0,53-1,33)	0,45		
Homme	0,53 (0,33-0,86)	0,01	0,49 (0,29-0,82)	0,01
Indice de Masse Corporel (kg/m ²)	1,01 (0,98-1,05)	0,45		
Obésité >30 kg/m ²	1,33 (0,83-2,11)	0,23		
Comorbidités				
HTA	1,64 (1,04-2,61)	0,04	2,00 (1,20-3,33)	0,01
Diabètes	0,81 (0,49-1,35)	0,42		
Tabac	0,76 (0,48-1,22)	0,26		
Maladies Cardiovasculaires	0,84 (0,51-1,38)	0,49		
Maladies pulmonaires chroniques	0,90 (0,52-1,57)	0,72		
Insuffisance rénale chronique	0,81 (0,30-2,18)	0,67		
Néoplasie	0,79 (0,25-2,56)	0,70		
Femme enceinte	0,56 (0,14-2,30)	0,42		
Traitement				
Corticothérapie au long cours	1,05 (0,38-2,92)	0,92		
Traitement immunosuppresseur	0,50 (0,20-1,20)	0,12		
IEC	0,71 (0,41-1,23)	0,23		
ARA2	1,66 (0,80-3,45)	0,18		
Bétabloquant	1,41 (0,79-2,53)	0,25		
Metformine	0,76 (0,41-1,40)	0,37		
Caractéristiques de la maladie				
Nombre de symptômes initiaux	1,27 (1,12-1,45)	<0,01	1,34 (1,16-1,54)	<0,001
Durée d'hospitalisation (days)	1,02 (0,99-1,04)	0,06	1,02 (0,99-1,04)	0,21
Réanimation	1,05 (0,65-1,70)	0,84		
Mode d'oxygénation				
Pas d'oxygène	0,71 (0,36-1,40)	0,32		
O2<4L	1,13 (0,71-1,79)	0,62		
O2>4L	0,68 (0,36-1,28)	0,23		
OHD ou VNI	0,74 (0,36-1,50)	0,40		
IOT	1,95 (0,99-3,82)	0,05	1,44 (0,57-3,67)	0,44
Traitement spécifique				
Hydroxychloroquine	0,95 (0,50-1,78)	0,86		
Remdisivir	1,55 (0,40-5,95)	0,53		
Lopinavir/ritonavir	1,82 (0,93-3,59)	0,08	1,35 (0,62-2,93)	0,45
Corticothérapie	1,09 (0,68-1,76)	0,72		
Complications infectieuses				
Antibiothérapie	1,43 (0,77-2,66)	0,26		
Complications thrombotiques	1,27 (0,78-2,02)	0,35		
Complications thrombotiques	1,08 (0,44-2,63)	0,87		
Résultats biologiques				
Nadir lymphocyte (/mm ³)	1,00 (1,000-1,001)	0,68		
CRP max (mg/L)	1,00 (0,99-1,003)	0,76		

DISCUSSION

Ce travail mené sur une large cohorte monocentrique de 316 patients hospitalisés pour COVID-19 est, à notre connaissance, un des premiers à s'intéresser spécifiquement à l'impact de la corticothérapie sur les symptômes persistants. Dans notre étude, la prescription de corticoïde à la phase aiguë de l'infection ne met pas en évidence d'effet sur la présence d'un symptôme persistant à 4 mois après le début de l'hospitalisation, le nombre de symptômes persistants, la dyspnée. L'asthénie est, quant à elle, associée négativement à la prescription de corticothérapie uniquement chez les patients hospitalisés dans les services de soins standards.

Nos résultats suggèrent donc d'une part que la prescription de corticoïde en phase inflammatoire pourrait engendrer des conséquences à long terme chez les patients peu sévères, et d'autre part qu'il est nécessaire de distinguer les populations admises en réanimation pour évaluer certains symptômes résiduels comme la fatigue, qui peuvent être influencés par un syndrome post-réanimation.

Dans la littérature, les sociétés savantes font état d'une grande hétérogénéité sur l'étude des symptômes COVID-long : en effet, une grande diversité existe sur la population étudiée (parfois ambulatoire, parfois hospitalisée, parfois regroupant ces 2 types de populations), la taille de l'échantillon, le délai (de quelques semaines à maintenant jusqu'à 1 an) et les modalités d'évaluation (appel téléphonique, questionnaire en ligne, évaluation médicale avec examens complémentaires...), les symptômes recueillis et leurs objectifs d'études (61).

Concernant notre travail, la prévalence de symptômes résiduels est en accord avec ceux retrouvés dans la littérature, plus de 60% 4 mois après le début de l'hospitalisation, avec la fatigue et la dyspnée comme symptômes les plus fréquemment retrouvés. De façon rassurante, cette prévalence semble décroître au cours du temps (jusqu'à plus de 80% à moins de 3 mois à 50% à 8 mois (ANNEXE 5) (61–63).

Une des hypothèses évoquées concernant la persistance de symptômes après une infection COVID-19 est celle d'une persistance d'un état inflammatoire. Raman et al. ont montré sur 58 patients que les anomalies de l'imagerie par résonance magnétique et l'intolérance à l'exercice à 3 mois sont corrélées avec la persistance de marqueurs sériques de l'inflammation et la gravité de la maladie à la phase aiguë. Si cette hypothèse pro-inflammatoire est plausible, elle ne semble pas impliquer la corticothérapie administrée à la phase aiguë : les publications

étudiant les facteurs de risque de développer un COVID-long ne mettent pas en évidence d'association entre la prescription de corticoïdes et la présence d'un symptôme (64,65).

Parmi les autres hypothèses évoquées, la persistance d'une réplication virale serait la cause des symptômes résiduels. Plusieurs auteurs ont constaté que certains patients ont des PCR qui restent positives plusieurs mois après l'épisode aigu. Salmon-Ceron et al. (66) ont examiné des personnes qui avaient été testées positives à la COVID-19 et dont les symptômes avaient duré plus de deux mois depuis leur apparition initiale ou avaient réapparu. Ils ont constaté que 25 % des personnes avaient encore des prélèvements PCR nasopharyngés positifs. Ils suggèrent que le virus a pu continuer à se répliquer dans les sites colonisés, ou s'est propagé à d'autres parties du corps. Landi et al (67) ont réalisé des tests PCR sur des patients 60 jours après avoir été infecté et ont trouvé 17% de positivité. Cependant, il n'y avait aucune différence dans la prévalence de symptômes entre les patients avec un test négatif et ceux qui ont été testés positifs.

Des atteintes microvasculaires ou des perturbations de l'immunité sont également évoqués comme causalité du COVID long : Kommoss et al. (68) ont noté que les dommages microvasculaires peuvent également être une cause de dommages pulmonaires persistants chez les patients présentant des symptômes résiduels ; l'élévation du titre des anticorps anti-nucléaires semble être liée à la présence de symptômes neurocognitifs persistants dans une étude portant sur 96 patients (69).

Enfin, il existe un florilège de symptômes décrits après une infection COVID-19 (plus de 200 recensés selon une étude (22)). Il est donc possible que ces symptômes soient liés à des mécanismes différents ou intriqués. Par exemple, la fatigue, fréquemment rapportée, peut être liée à un effet post viral, comme l'infection à Epstein Barr Virus ou un syndrome post réanimation et/ou lié au tropisme neurologique du virus et sa persistance dans le tronc cérébral qui entraîne les manifestations neuropsychologiques et la fatigue chronique (70).

La seconde partie de l'étude montre que l'HTA, le sexe féminin et le nombre de symptômes initiaux sont des facteurs associés à la présence de symptômes persistants chez les patients ayant nécessité une hospitalisation.

D'autres facteurs ont été identifiés comme potentiellement favorisant la survenue de COVID-long :

- l'asthme : dans une cohorte russe de plus de 1000 patients hospitalisés avec une réévaluation entre 6 et 8 mois (62), facteur également confirmé dans une autre cohorte mixant des patients ambulatoires et hospitalisés norvégienne (71).
- la sévérité initiale de la maladie : spécifiquement étudiée dans les travaux de Huang et al. (65) qui démontre que plus la sévérité du COVID-19 était importante, plus la présence d'un COVID-long était associé, même si cette variable n'est pas confirmée sur une cohorte de plus faible effectif (64). Cette sévérité semble, de manière logique, impacter la récupération selon Wynberg et al. (72)
- l'âge : une tranche d'âge, plutôt que le vieillissement en lui-même, peut être impliqué dans la persistance de symptômes. En effet, Carvalho et al. (73) mettent en évidence qu'un âge compris entre 40 à 49 ans (OR = 15,3 IC95% [2,8-83,9]) et entre 50 à 59 ans (OR = 4,2 IC95% [1-17,3]) était associé à la présence d'un symptôme persistant à 2 mois ; en revanche une cohorte norvégienne montre que le RR ajusté par tranche de 10 ans est non significatif : RR = 1,08 IC95% [0,98–1,19] p=0,092 (71).
- le sexe féminin semble être un facteur assez consensuel et est retrouvé dans la plupart des études comme associé à la survenue de symptômes persistants (62,65,71) excepté l'étude de Moreno et al. (64).
- le nombre de symptômes initiaux : une modélisation de facteurs associés au COVID-19 créée à partir d'un questionnaire sur application mobile intègre cette variable avec l'âge et le sexe pour prédire la survenue de symptômes prolongés (moins de dix jours versus plus de vingt-huit jours (74). Il s'agit néanmoins de patients ambulatoires.
- l'obésité a été rapportée, dans l'étude de Wynberg et al., comme un facteur retardant la récupération vis-à-vis des symptômes (72). Cette étude, évaluant l'évolution des symptômes dans les 12 premiers mois après l'infection, identifie également le sexe féminin et l'âge comme facteurs ralentissant la récupération vis-à-vis des symptômes.

L'HTA n'est pas, à notre connaissance, rapporté comme un facteur propre associé au COVID long dans la littérature. Cette variable significativement associée dans notre étude n'est corrélée à aucun traitement anti-hypertenseur, ni à d'autres maladies cardio-vasculaires (AVC, coronaropathie).

Les forces de notre étude sont multiples : notre large cohorte a bénéficié d'une réévaluation clinique médicale accompagnée d'une réévaluation scanographique suffisamment à distance de la phase aiguë de l'infection à SARS-CoV2.

De plus, notre étude a été conçue pour mesurer de manière détaillée l'impact de la corticothérapie, en prenant en compte des co-variables démographiques, la présentation initiale et les facteurs connus pour influencer l'évolution de l'infection à COVID-19 à la fois sur une population ayant bénéficié de soins standards et sur les patients les plus sévères en réanimation. Enfin, les données descriptives sont comparables avec la littérature renforçant la cohérence des résultats.

Ce travail a toutefois plusieurs limites : tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique dont l'échantillonnage de patients a eu lieu dans un centre universitaire, pouvant ne pas être tout à fait représentatif de la population hospitalisée pour COVID-19.

Même si le traitement par corticoïdes a été relativement uniformisé, le choix de la durée et d'une éventuelle décroissance de la corticothérapie a été laissé libre au prescripteur pouvant entraîner un biais de confusion. Les autres traitements (antiviraux, immunomodulateurs) instaurés à la phase aiguë, n'ont pas bénéficié d'analyses particulières, considérant qu'ils n'entraînaient que des effets mineurs ou inexistantes.

Une étude incluant une temporalité aurait été idéale, avec comme critère de jugement principal la durée des symptômes persistants selon la prescription de corticostéroïdes. Cette variable est plus difficile à collecter de manière précise et aurait nécessité des réévaluations répétées. De même, ce travail n'a pu intégrer des données sensibles (amélioration/aggravation) des symptômes, mais uniquement leur présence ou absence.

Certains symptômes résiduels n'ont pas pu être analysés de manière précise devant une prévalence trop faible, comme par exemple les troubles neuropsychologiques (anxiété, troubles de concentration).

En perspective, d'autres travaux sont à l'étude sur cette cohorte, notamment l'étude spécifique des atteintes radiologiques, endocrinologiques, respiratoires (avec intégration des données des explorations fonctionnelles respiratoires), neurologiques (avec complément d'examen par imagerie) à distance de l'infection aiguë.

CONCLUSION

Nos résultats confirment la forte prévalence de symptômes persistants chez les patients hospitalisés pour COVID-19, avec plus d'un patient sur deux déclarant des signes cliniques.

L'utilisation d'une corticothérapie à la phase aiguë du COVID-19 ne semble pas avoir d'impact sur ces symptômes prolongés à l'exception de l'asthénie, qui est associée négativement à la corticothérapie sur la population hospitalisée sans passage en réanimation.

Notre travail a mis en évidence des facteurs associés au COVID long : le sexe féminin, l'hypertension artérielle et le nombre de symptômes initiaux. Ces facteurs associés peuvent suggérer certaines pistes physiopathologiques comme des mécanismes lésionnels liés à l'invasion virologique initiale, une atteinte microvasculaire ou encore des facteurs hormonaux ou génétiques.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Détail des principaux traitements ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques pour lutter contre la COVID-19

Effet antiviral

Les premières molécules essayées chez l'homme ont été supposées efficaces car ayant montré un effet in vitro sur le SARS-CoV2 :

- Hydroxychloroquine

Cette molécule ainsi que la chloroquine ont initialement été développés pour le traitement et la prévention du paludisme. Des essais in vitro ont suggérés un potentiel effet antiviral, les essais in vivo ont rapidement tranché vers l'absence d'effet : les conclusions d'une méta-analyse Cochrane sont que l'hydroxychloroquine n'a que peu ou pas d'effets sur la mortalité des patients infectés par le SARS-CoV-2 et probablement aucun effet sur la progression vers la ventilation mécanique (75–77).

- Macrolides

Les macrolides et surtout l'azithromycine ont montré une activité antivirale in vitro sur le virus Ebola et le Zika virus. De plus, les macrolides auraient un effet anti-inflammatoire (78). Cet antibiotique a fait l'objet de plusieurs essais, associé ou non à l'hydroxychloroquine sans preuve d'une efficacité sur la COVID-19 (pas de diminution de la mortalité ni d'amélioration clinique) (77,79).

- Lopinavir/ritonavir (LPVr)

Cette association utilisée dans le traitement du VIH a fait l'objet de plusieurs essais randomisés contrôlés chez des patients hospitalisés avec une forme sévère ou critique de la COVID-19. Le lopinavir/ritonavir a été testé dans les essais de grande ampleur, ouverts, randomisés, multicentriques. Ceux-ci n'ont pas prouvé d'efficacité du lopinavir/ritonavir contre la COVID-19 (pas de réduction de la mortalité et pas de diminution du temps d'amélioration clinique) (80,81).

- Remdesivir (RDV)

Le remdesivir (GS-5734) a montré une efficacité in vitro contre de nombreux virus à ARN comme le virus de la maladie de Marburg, la fièvre Ebola, le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 (82,83). L'essai ACTT-1, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, a identifié le remdesivir comme bénéfique dans le traitement du Covid-19. En effet, pour les patients ayant reçu un traitement de 10 jours de remdesivir le temps de rétablissement est plus court que pour le groupe placebo (médiane, 10 jours contre 15 jours) et étaient plus susceptibles d'avoir une amélioration du score de l'échelle ordinale au jour 15 (84). Cependant d'après l'essai Solidarity de l'OMS, le remdesivir ne montre que peu d'effet sur la mortalité globale, la mise en route de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital chez les malades hospitalisés (81).

Effets immunomodulateurs

Les corticoïdes avec la dexaméthasone sont les premières molécules à avoir montré une efficacité dans le traitement de la COVID-19.

- Corticoïdes

Une des premières thérapeutiques avec un effet franchement positif dans la prise en charge de la maladie est la dexaméthasone. Selon l'essai RECOVERY, la mortalité à J28 et le recours à la ventilation mécanique ont significativement été réduits avec la dexaméthasone (56). Ces données ont été confirmées par les études qui ont suivi : une méta-analyse regroupant les données de 7 essais cliniques randomisées, publiée dans le JAMA (Journal of American Medical Association), étudie les effets de la dexaméthasone (3 essais), l'hydrocortisone (3 essais) et la méthylprednisolone (un essai). Cette méta-analyse conclue à une baisse de la mortalité à J28 pour le groupe ayant reçu des corticoïdes en systémique (85). La dexaméthasone est recommandée dans les formes de COVID-19 oxygenorequérants.

- Interférons

Chez les patients souffrant d'une COVID-19 sévère, la réponse d'interféron de type I est fortement altérée avec une diminution de l'interféron- β et d'interféron- α (86). Cependant, l'essai Solidarity n'a pas montré de différence en terme de mortalité entre les patients recevant de l'interféron- β 1a par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée et le bras standard de soins chez des patients hospitalisés, à des stades avancés de la maladie (81).

Plusieurs essais d'interférons notamment l'interféron- β 1a en aérosols sont en cours. Cette méthode garantirait des doses importantes d'interféron avec peu d'effets indésirables et une bonne tolérance. Certains des patients de notre cohorte ont participé à ce protocole. Les résultats sont en cours

- Anticorps contre la protéine S

Les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 ciblent la protéine de S par le RBD (receptor-binding domain) situé en son sommet et bloquent l'entrée du virus dans les cellules.

Au deuxième trimestre 2021, plusieurs anticorps monoclonaux sont disponibles en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte comme le bamlanivimab (LY-3819253, LY-CoV555) seul ou associé à l'etesivimab (CB-6, JS-016, LY-CoV016), le casirivimab (REGN-10933) associé à l'imdevimab (REGN-10987I). Ces thérapeutiques sont utilisées pour les formes légères à modérées en ambulatoire et ne sont pas indiquées pour les patients hospitalisés (87–89).

D'autres anticorps monoclonaux sont disponibles dans le monde mais n'ont pas encore eu d'ATU de cohorte en France comme le regdanvimab (CT-P59) sotrovimab (S309, VIR-7831, GSK4182136), le tixagévimab (COV2-2196, AZD8895) cilgavimab (COV2-2130, AZD1061).

- Anticorps contre les interleukines (IL)

L'anakinra est un inhibiteur compétitif de la liaison de l'IL-1 α et l'IL-1 β au récepteur IL-1R qui va inhiber l'activité biologique pro-inflammatoire de l'interleukine 1 (90). Elle a fait l'objet d'une cohorte CORIMUNO-19 qui a été arrêtée précocement sans résultats probants. Son utilisation dans la COVID-19 n'est pas recommandée selon l'HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) (91).

Le tocilizumab et le sarilumab sont des antagonistes de l'interleukine pro-inflammatoire IL-6. Ils se fixent sur la chaîne α du récepteur à l'IL-6 lorsqu'il est membranaire ou soluble et empêche ainsi la cascade de signalisation intracellulaire, limitant ainsi l'activation des gènes inflammatoires (92).

La HCSP dans un avis de juin 2021, conseille l'utilisation du tocilizumab dans les unités de médecine chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP \geq 75 mg/L) et en absence d'amélioration après 48 h de soins standards incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent) et après décision collégiale. En unité de soins critiques, son utilisation doit être limitée aux premières 72 heures d'hospitalisation dans ces services (91). D'après les recommandations américaines de juillet 2021, le tocilizumab devrait être associé à une corticothérapie (93). En revanche, l'utilisation du sarilumab n'est pas recommandée (91).

- Inhibiteur de Janus Kinase (JAK)

Le seul inhibiteur de JAK recommandé dans la prise en charge de la COVID-19 est le baricitinib. Il inhibe de manière sélective JAK1 et JAK2 grâce à cela il module la réponse inflammatoire. Celui-ci est recommandé chez les patients hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie à haut débit.

ANNEXE 2: Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

ANNEXE 3 : Tableau descriptif de la population étudiée en fonction des symptômes résiduels au moment de la réévaluation

Variables	Population totale (n=316)	Pas de symptômes résiduels (n=115)	Symptômes résiduels (n=201)	p-value
Caractéristiques des patients				
Age (années)	64,1 ± 14,3	64,7 ± 13,7	63,8 ± 14,7	0,622
>65 ans	156 (49,4)	60 (52,2)	96 (47,8)	0,45
Sexe masculin	187 (59,2)	79 (68,7)	108 (53,7)	0,009
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	30,27 ± 6,6	29,9 ± 7,0	30,4 ± 6,2	0,45
Obésité >30 kg/m ²	147 (47)	48 (42,5)	99 (49,5)	0,23
Comorbidités :				
HTA	165 (52,2)	51 (44,3)	114 (56,7)	0,034
Diabètes	85 (26,9)	34 (29,6)	51 (25,4)	0,42
Tabac	119 (37,7)	48 (41,7)	71 (35,3)	0,28
Maladies cardio-vasculaires	97 (30,7)	38 (30,0)	59 (29,4)	0,49
Maladies pulmonaires chronique	68 (21,5)	26 (22,6)	42 (20,9)	0,72
Maladie rénale chronique	17 (5,4)	7 (6,1)	10 (5,0)	0,67
Néoplasie	12 (3,8)	5 (4,3)	7 (3,5)	0,70
Femme enceinte	8 (2,5)	4 (3,5)	4 (2,0)	0,42
Traitement				
Corticothérapie au long court	17 (5,4)	6 (5,2)	11 (5,5)	0,92
Immunosuppresseurs	21 (6,6)	11 (9,6)	10 (5,0)	0,12
IEC	68 (21,5)	29 (25,2)	39 (19,4)	0,23
ARA2	41 (13)	11 (9,6)	30 (14,9)	0,17
Bétabloquant	66 (20,9)	20 (17,4)	46 (22,9)	0,25
Metformine	50 (15,8)	21 (18,3)	29 (14,4)	0,37
Caractéristiques de la maladie				
Nombre initial de symptômes (j)	5 (3-6)	4 (3-5)	5 (4-6)	0,006
Asthénie	109 (34,5)	41 (35,7)	68 (33,8)	0,74
Dyspnée	192 (6,8)	60 (52,2)	132 (65,7)	0,02
Hypo/hyperthermie	250 (79,1)	86 (74,8)	164 (81,6)	0,15
Myalgies	160 (50,6)	47 (40,9)	113 (56,2)	0,009
Douleurs thoraciques	60 (19)	14 (12,2)	46 (22,9)	0,02
Toux	223 (70,6)	75 (65,2)	148 (73,6)	0,11
Anosmie/dysosmie	89 (28,2)	25 (21,7)	64 (31,8)	0,06
Agueusie/dysgueusie	105 (33,2)	34 (29,6)	71 (35,3)	0,30
Céphalées	62 (19,6)	19 (16,5)	43 (21,4)	0,29
Malaise/vertiges	25 (7,9)	13 (11,3)	12 (6,0)	0,09
Diarrhées	95 (30,1)	32 (27,8)	63 (31,3)	0,51
Evolution				
Durée d'hospitalisation en jours (IIQ)	10 (6-19)	11 (6-16)	10 (6-21)	0,932
Admission en réanimation	115 (36,4)	41 (35,7)	74 (36,8)	0,84
Mode d'oxygénation				
Pas d'oxygénothérapie	39 (12,3)	17 (14,8)	22 (10,9)	0,38
O ₂ <4L	135 (42,7)	47 (40,9)	88 (43,8)	0,57
O ₂ >4L	50 (15,8)	22 (19,0)	28 (12,4)	0,23
OHD ou VNI	38 (12,0)	16 (13,7)	22 (10,9)	0,45
IOT	53 (16,8)	13 (11,3)	40 (19,9)	0,049
Traitement spécifique				
Hydroxychloroquine	48 (15,2)	18 (15,7)	30 (14,9)	0,86
Remdisivir	11 (3,5)	3 (2,6)	8 (4,0)	0,52
Lopinavir/ritonavir	51 (16,1)	13 (11,3)	38 (18,9)	0,08
Corticothérapie	114 (36,1)	40 (34,8)	74 (36,8)	0,72

ANNEXE 3 (suite) : Tableau descriptif de la population étudiée en fonction des symptômes résiduels au moment de la réévaluation

Variables		Population totale (n=316)	Pas de symptômes résiduels (n=115)	Symptômes résiduels (n=201)	p-value
Complications infectieuses		57 (18)	17 (14,8)	40 (19,9)	0,26
Antibiothérapie		203 (64,2)	70 (60,9)	133 (66,2)	0,34
Complications thrombotiques		23 (7,3)	8 (7,0)	15 (7,5)	0,87
Résultats biologiques					
Nadir lymphocyte (/mm ³)		804 ± 385	795 ± 395	814 ± 379	0,68
CRP max (mg/L)		140 ± 94	139 ± 94	142 ± 96	0,76
TDM thoracique	£				0,46
Aucune anomalie parenchymateuse		18 (7,1)	10 (10,4)	8 (5,1)	
<25% d'atteintes parenchymateuse		95 (37,5)	34 (35,4)	61 (38,9)	
25-50% d'atteintes parenchymateuse		81 (32,0)	30 (31,3)	51 (32,5)	
>50% d'atteintes parenchymateuse		59 (23,3)	22 (22,9)	37 (23,6)	
Réévaluation à 4 mois					
Délai début des symptômes-réévaluation (j)		121 (109-139)	121 (110-137)	120 (109-140)	0,78
Délai début d'hospitalisation-réévaluation (j)		115 (103-130)	115 (104-130)	114 (102-131)	0,48
Présence d'au moins un symptôme		201 (63,6)			
Nombre de symptômes persistants		1 (0-2)		2 (1-3)	
Symptômes persistants					
Asthénie		121 (38,3)		121 (60,2)	
Myalgies		16 (5,1)		16 (8)	
Douleurs thoraciques		14 (4,4)		14 (7,0)	
Toux		19 (6,0)		19 (9,5)	
Dyspnée		124 (39,2)		124 (61,7)	
Anosmie/dysosmie		20 (6,3)		20 (10,0)	
Agueusie/dysgueusie		15 (4,7)		15 (7,5)	
Céphalées		7 (2,2)		7 (3,5)	
Trouble de concentration		32 (10,1)		32 (15,9)	
Anxiété/irritabilité		29 (9,2)		29 (14,4)	
Alopécie		20 (6,3)		20 (10,0)	
Fibrinogène (g/L) médiane	§	3,6 (3,10-4,17)	3,49 (3,04-4,18)	3,60 (3,13-4,12)	0,43
TDM thoracique	⊠				0,33
Aucune anomalie parenchymateuse		122 (40,7)	48 (43,2)	74 (39,2)	
<25% d'atteintes parenchymateuse		127 (42,4)	47 (42,3)	80 (42,3)	
25-50% d'atteintes parenchymateuse		42 (14,0)	15 (13,5)	27 (14,3)	
>50% d'atteintes parenchymateuse		9 (3,0)	1 (0,9)	8 (4,2)	
HAD-A score	β	6,7 ± 4,3	4,7 ± 3,4	7,5 ± 4,3	<0,001
HAD-D score	β	5,2 ± 5,1	2,8 ± 3,5	6,4 ± 5,4	<0,001

Les données sont en valeurs absolues (%), médiane (intervalle interquartile) ou moyenne ± déviation standard, Les groupes sont comparés avec le test T de Student, test Kruskal et Wallis, test Chi² ou test de Fisher exact de façon appropriée.

Les abréviations sont : j : jours ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, CRP : C-Réactive Protéine, IOT : intubation orotrachéale, OHD : oxygénothérapie

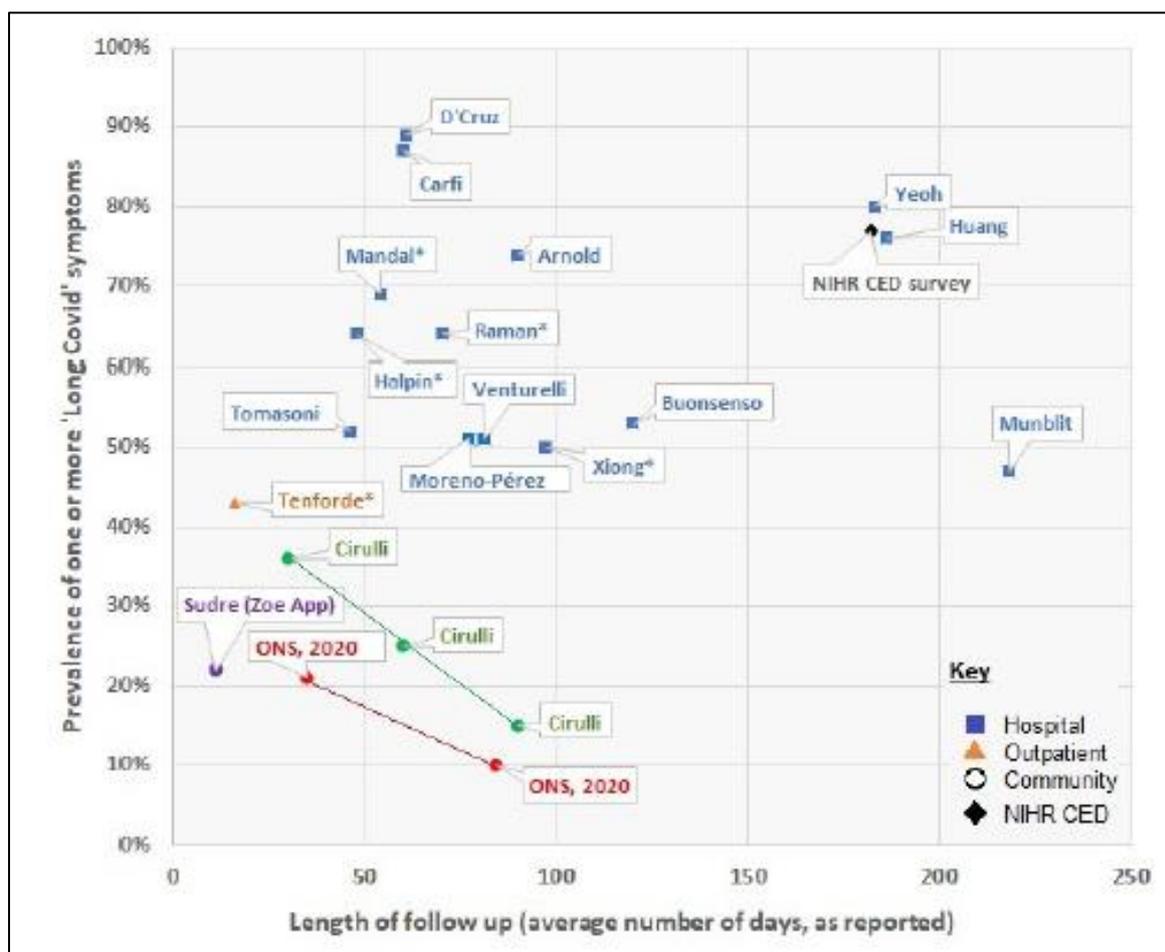
£ 253 patients §248 patients ⊠ 300 patients β 166 patients

ANNEXE 4 : Détail des symptômes initiaux associés aux symptômes résiduels

Variables	Symptômes résiduels à 4 mois			
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Asthénie	0,92 (0,57-1,49)	0,74		
Dyspnée	1,75 (1,10-2,80)	0,02	1,18 (0,67-2,06)	0,57
Hypo/hyperthermie	1,50 (0,86-2,60)	0,15		
Myalgies	1,86 (1,17-2,96)	0,01	1,25 (0,69-2,26)	0,46
Douleurs thoraciques	2,14 (1,12-4,10)	0,02	1,55 (0,73-3,30)	0,26
Toux	1,49 (0,91-2,45)	0,12		
Anosmie/dyssomnie	1,68 (0,99-2,87)	0,06	1,23 (0,61-2,06)	0,56
Agueusie/dysgueusie	1,30 (0,79-2,13)	0,30		
Céphalées	1,38 (0,76-2,50)	0,30		
Malaise/vertiges	0,50 (0,22-1,13)	0,10	0,48 (0,19-1,23)	0,13
Diarrhées	1,18 (0,72-1,96)	0,51		

A noter : OR de l'analyse multivariée présenté ici incluant les variables significatives univariées du tableau 6 : HTA, sexe, durée d'hospitalisation, lopinavir/ritonavir

ANNEXE 5 : Estimation de prévalence par durée selon la littérature étudiant le COVID long (61)



BIBLIOGRAPHIE

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.
3. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 27 juin 2020;395(10242):1973-87.
4. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1837-1838.
5. Lewis D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. *Nature*. 2 avr 2020;580(7802):175-175.
6. Choi H, Chatterjee P, Coppin JD, Martel JA, Hwang M, Jinadatha C, Sharma VK. Current understanding of the surface contamination and contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings. *Environ Chem Lett*. 2021 Feb 11:1-10.
7. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020 Feb 17;9(2):538.
8. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May;26(5):672-675.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422.
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):782.

13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
14. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, Boscolo-Rizzo P. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2089-2090.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 26 mai 2020;323(20):2052.
16. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844.
17. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 18 août 2020;173(4):262-7.
18. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* mars 2020;34:101623.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943.
20. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications - Office for National Statistics [Internet].
Disponible sur:
<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
21. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. 2021;27.
22. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.
23. Covid-19 : symptômes persistants [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1037>
24. Vek N, Mm F. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. 2021;397:4.

25. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615.
26. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published: 18 December 2020 disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
27. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, Papola D, Lytvyn L, Vandvik PO, Merglen A, Guyatt GH, Agoritsas T. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017 Sep 20;358:j3887.
28. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 28;4(4):CD002244.
29. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000 Aug;84(2):183-8.
30. Strang JIG, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet*. 1988 Oct 1;2(8614):759-64.
31. Strang JIG, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM*. 1 août 2004;97(8):525-35.
32. Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, Nakiyingi JS, Kyaligonza S, Namujju PB, Ducar C, Ellner JJ, Whitworth JA, Mugerwa R, Johnson JL, Okwera A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis*. 2004 Sep 1;190(5):869-78.
33. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1 déc 1995;50(12):1305-7.
34. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, Van Schalkwyk EM, Van de Wal BW. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. *Chest*. août 1996;110(2):333-8.
35. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD004405.
36. Gans JD. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2002;8.
37. Assiri AM, Alasmari FA, Zimmerman VA, Baddour LM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Corticosteroid Administration and Outcome of Adolescents and Adults With Acute Bacterial Meningitis: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. :7.
38. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1451-7.3

39. Inoue N, Fushimi K. Adjunctive Corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV Pneumocystis Pneumonia. *Int J Infect Dis.* 1 févr 2019;79:109-15.
40. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, Azoulay E. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe Pneumocystis pneumonia. *Respir Res.* 2013;14(1):87
41. Tsao C-M, Ho S-T, Chen A, Wang J-J, Li C-Y, Tsai S-K, et al. Low-Dose Dexamethasone Ameliorates Circulatory Failure And Renal Dysfunction In Conscious Rats With Endotoxemia. *Shock.* mai 2004;21(5):484-91.
42. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, van Zoelen MAD, Pater JM, van den Pangaart PS, et al. Prednisolone Dose-Dependently Influences Inflammation and Coagulation during Human Endotoxemia. *J Immunol.* 1 févr 2007;178(3):1845-51.
43. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early Methylprednisolone Treatment for Septic Syndrome and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Chest.* déc 1987;92(6):1032-6.
44. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med.* 1984 Nov 1;311(18):1137-43.
45. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group*. Effect of High-Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. *N Engl J Med.* 10 sept 1987;317(11):659-65.
46. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009 Jun 10;301(22):2362-75.
47. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2006;14.
48. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 3 mai 2008;336(7651):1006-9.
49. Ruan S-Y, Lin H-H, Huang C-T, Kuo P-H, Wu H-D, Yu C-J. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(2):R63.
50. Tsai, MJ., Yang, KY., Chan, MC. et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann. Intensive Care* 10, 26 (2020).
51. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767.
52. Yin-Chun Yam L, Chun-Wing Lau A, Yuk-Lin Lai F, Shung E, Chan J, Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* janv 2007;54(1):28-39.

53. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52.
54. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect*. juill 2015;45(7):243-63.
55. Pathak H, Mohan MC, Ravindran V. Chikungunya arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2019 Sep;19(5):381-385.
56. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
57. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, Hanson A, Kotagiri P, Dunmore BJ, et al. Early Immune Pathology and Persistent Dysregulation Characterise Severe COVID-19. *SSRN Electron J [Internet]*. 2020; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=3757074>
58. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 2020 Nov 19;9:1349.
59. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):396-398.
60. Point épidémiologique Covid-19 du 14 janvier 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/point-epidemiologique-covid-19-du-14-janvier-2021.-l-epidemie-progresse-la-premiere-semaine-de-janvier-risque-d-intensification-de-la-circulation>
61. Living with Covid19 – Second review [Internet]. NIHR Evidence. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/>
62. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, Nekliudov N, Bugaeva P, Andreeva M, DunnGalvin A, Comberiat P, Apfelbacher C, Genuneit J, Avdeev S, Kapustina V, Guekht A, Fomin V, Svistunov AA, Timashev P, Subbot VS, Royuk VV, Drake TM, Hanson SW, Merson L, Carson G, Horby P, Sigfrid L, Scott JT, Semple MG, Warner JO, Vos T, Olliaro P, Glybochko P, Butnaru D; Sechenov StopCOVID Research Team. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021 Sep;51(9):1107-1120.
63. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 août 2020;324(6):603-5.
64. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-383.
65. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.

66. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, Etienne N, Batisse D, Spiridon G, Baut VL, Meritet JF, Pichard E, Canouï-Poitrine F; APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):e1-e4.
67. Landi F, Carfi A, Benvenuto F, Brandi V, Ciciarello F, Lo Monaco MR, et al. Predictive Factors for a New Positive Nasopharyngeal Swab Among Patients Recovered From COVID-19. *Am J Prev Med.* janv 2021;60(1):13-9.
68. Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, Jonigk D, Schirmacher P, Longerich T. The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jul 20;117(29-30):500-506.
69. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 5:ciab611.
70. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;8.
71. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA, Lartey S, Onyango TB, Kuwelker K, Sævik M, Bartsch H, Tøndel C, Kittang BR; Bergen COVID-19 Research Group, Cox RJ, Langeland N. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021 Sep;27(9):1607-1613.
72. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, et al. RECoVERED Study Group. Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 2:ciab759.
73. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, Flament T, Ferreira-Maldent N, Bruyère F, Stefic K, Gaudy-Graffin C, Grammatico-Guillon L, Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Feb;27(2):258-263.
74. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631.
75. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 12;2(2):CD013587.
76. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2493-2502.
77. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes

- RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2041-2052.
78. Marie-Therese L. Cellular and Molecular Effects of Macrolides on Leukocyte Function. *Curr Pharm Des*. 30 sept 2004;10(25):3067-80.
79. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Cet al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):490-498.
80. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl*. 24 oct 2020;396(10259):1345-52.
81. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 févr 2021;384(6):497-511.
82. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222.
83. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2):e00221-18.
84. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
85. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341.
86. Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Semin Immunol*. 2019 Jun;43:101300.
87. ATU/RTU - BAMLANIVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion / ETESEVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion en association - ANSM [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association>
88. ATU/RTU - CASIRIVIMAB/ IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion - ANSM [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>
89. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2

Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):229-237.

90. Anakinra (KINERET®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2021] [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Anakinra_KINERETJ.html
91. Haut Conseil de la santé publique: AVIS Haut Conseil de la santé publique relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19: antagonistes des récepteurs IL1 et IL6; 2021 juin. Disponible sur : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210617_covirecothraantadesil etil.pdf
92. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). Hum Vaccines Immunother. 25 août 2017;13(9):1972-88.
93. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health; p. 355. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

RESUME

Introduction : Les symptômes persistants de COVID-19 n'ont pas de moyen de prévention ou de traitement spécifique. Cette étude vise à évaluer si l'utilisation de corticostéroïdes en phase aiguë est associée à ces symptômes persistants et à rechercher les facteurs associés à la présence d'un symptôme persistant.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective de patients présentant un COVID-19 confirmé et sortis du Centre Hospitalier universitaire d'Amiens-Picardie, France, entre le 2 février 2020 et le 28 décembre 2020. Une visite de suivi a évalué les symptômes 4 mois après l'entrée en hospitalisation. Des modèles de régression logistique ajustés multivariés ont été utilisés pour analyser l'association entre l'utilisation de corticostéroïdes à la phase aiguë et les conséquences cliniques.

Résultats : Au total, 316 des 586 patients sortis de l'hôpital ont été inclus. Les patients avaient un âge moyen de 64 ans et 201 (58,3%) étaient des hommes. Le suivi a été réalisé du 28 mai 2020 au 6 mai 2021. 65,8 % des patients présentaient au moins un symptôme lors du suivi, la fatigue (37,1%) et la dyspnée (39,2%) étant les deux symptômes résiduels prédominants. Dans le modèle ajusté, aucune association n'a été trouvée entre les corticostéroïdes et i) la présence d'un symptôme : Odd Ratio (OR) = 1,06 [0,63-1,79], $p=0,83$; ii) nombre de symptômes : bêta normalisé ($S\beta$) = 0,05, $p=0,32$; iii) dyspnée (OR= 0,90 [0,53-1,52], $p=0,70$) ou iv) asthénie (OR= 1,54 [0,93-2,50], $p= 0,09$), Les corticoïdes sont associés à la fatigue chez les patients hospitalisés hors soins intensifs (OR = 2,38 [1,20-4,76], $p= 0,01$). L'hypertension artérielle (HTA) (OR = 2 [1,20-3,33], $p= 0,01$) le sexe féminin (OR [homme]= 0,49 [0,29-0,82], $p=0,01$) et le nombre de symptômes initiaux (OR = 1,34 [1,16-1,54], $p<0,001$) étaient associés de manière significative à la présence d'un symptôme résiduel en analyse multivariée.

Conclusion : L'utilisation d'une corticothérapie à la phase aiguë du COVID-19 ne semblait pas avoir d'impact sur les symptômes persistants. Les facteurs associés à ces symptômes étaient l'HTA, le sexe féminin et le nombre de symptômes initiaux.

Mots clés : Covid-long, corticothérapie, symptômes prolongés, asthénie, dyspnée.

ABSTRACT

Introduction: Long COVID-19 symptoms had no preventing or specific support. This study aims to evaluate if corticosteroid use in the acute phase are associated with these persistent symptoms and looking for factors associated with the presence of persistent symptoms.

Methods: We did a prospective cohort study of patients with confirmed COVID-19 who had been discharged from the Amiens Picardie University Hospital, France between Feb 2nd 2020 and Dec 28th 2020. A follow-up visit assessed symptoms 4 months after admission to hospital. Multivariable adjusted linear or logistic regression models were used to evaluate the association between corticosteroid and clinical consequences.

Results: In total, 316 of 586 discharged patients were enrolled. Patients had a mean age of 64 years and 201 (58,3%) were men. The follow-up study was done from May 28th 2020 to May 6th 2021.

65,8% of patients had at least 1 symptom at follow-up, fatigue (37.1%) and dyspnea (39.2%) being the two predominant residual symptoms. In a fully adjust model, any association was found between corticosteroids and i) presence of 1 symptom: Odd Ratio (OR) = 1.06 [0.63-1.79], $p=0.83$; ii) number of symptoms: standardized beta ($S\beta$) = 0,05, $p=0,32$; iii) dyspnea (OR= 0,90 [0,53-1,52], $p= 0,70$) or iv) asthenia OR = 1.54 [0.93-2.50], $p= 0.09$). Corticosteroids is associated with fatigue in hospitalized patient excluding ICU (OR = 2.38 [1.20-4.76], $p= 0,01$). Hypertension (HTN) (OR = 2 [1.20-3.33], $p= 0,01$), female gender (OR[male] = 0.49 [0.29-0.82], $p=0,01$) and number of initial symptoms (OR = 1.34 [1.16-1.54], $p<0,001$) were significantly associated with presence of at least one symptom in multivariate analysis.

Conclusion: Corticosteroid use given in the acute phase of COVID-19 did not appear to have impact on persistent symptoms at 4 months. Associated factors of persistent symptoms are HTN, female gender and number of initial symptoms.

Keyword: Long Covid, corticosteroid use, persistent symptom, asthenia, dyspnea.