



HAL
open science

Déclin fonctionnel, COVID-long et évolution de la fragilité 3 mois après une infection à COVID-19 chez des patients âgés de plus de 75 ans - une étude observationnelle prospective

Simon Prampart-Fauvet

► **To cite this version:**

Simon Prampart-Fauvet. Déclin fonctionnel, COVID-long et évolution de la fragilité 3 mois après une infection à COVID-19 chez des patients âgés de plus de 75 ans - une étude observationnelle prospective. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03659864

HAL Id: dumas-03659864

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03659864>

Submitted on 5 May 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N° 2022-30

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de GÉRIATRIE

par

Simon PRAMPART--FAUVET

né le 23/06/1995

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 2022

Déclin fonctionnel, COVID-long et évolution de la fragilité 3 mois après une infection à COVID-19 chez des patients âgés de plus de 75 ans - une étude observationnelle prospective

Présidente : Madame le Professeur Laure De Decker

Directrices de thèse : Dr ROUAUD Agnès et Dr BOUREAU Anne-Sophie

Remerciements

Je tiens à remercier,

Madame la Professeure Laure DE DECKER,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez depuis le début de mon internat, et même avant. Je vous suis également reconnaissant de votre disponibilité lors de nos entrevues, toujours accompagnées de précieux conseils.

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE,

Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je suis aujourd'hui honoré de l'attention que vous avez portée à mon travail de thèse.

Monsieur le Docteur Guillaume CHAPELET,

Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et ce dynamisme dont tu fais preuve avec les internes. C'est toujours un grand plaisir de parler de gériatrie avec toi.

Madame le Docteur Agnès ROUAUD,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie de m'apprendre à travailler avec opiniâtreté et rigueur. J'ai beaucoup appris à tes côtés. J'espère que l'occasion de retravailler ensemble se présentera un jour. Merci pour ta confiance, ... et ton second degré inimitable.

Madame le Docteur Anne-Sophie BOUREAU,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie pour ton aide tout au long de l'élaboration de ce travail, pour tes conseils et ta grande disponibilité, pour avoir fait les statistiques de cette thèse. Merci de m'avoir donné envie d'apprendre et pratiquer cette discipline quand j'étais externe.

Madame le Docteur Marie-Laure BUREAU et Monsieur le Docteur Sylvain LE GENTIL,

Merci pour votre aide dans le suivi clinique de nos patients, dans le recueil des données et dans la relecture de ce travail de recherche.

Claire MACCHI et Caroline LEROUX,

Merci pour votre aide dans cet interminable recueil de données.

Liste des abréviations

ADL : Activities of Daily Living of Katz

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide ribonucléique

BMI : Body Mass Index

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CCI : Charlson Comorbidity Index

CFS : Clinical Frailty Scale (Rockwood)

CI : Confidence Interval

ECA2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine-2

EHPAD : Etablissement pour personnes âgées dépendantes

FiO₂ : Fraction of inspired oxygen

IADL : Instrumental Activity of Daily Living of Lawton

OR : Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

RT-PCR : Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SD : Standard Deviation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment Score

TDR : Test diagnostique rapide

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

Sommaire

CONTEXTE	7
I. LE SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2	7
1) <i>Une infection émergente</i>	7
2) <i>Physiopathologie</i>	7
3) <i>Présentation clinique</i>	10
4) <i>Sévérité de l'infection</i>	11
5) <i>Caractéristiques biologiques et radiologiques</i>	11
6) <i>Diagnostic</i>	12
7) <i>Pronostic</i>	13
8) <i>Prise en charge thérapeutique</i>	14
a. <i>Prévention de l'infection</i>	14
b. <i>Traitements spécifiques en situation curative</i>	15
II. SPECIFICITES DU SUJET AGE	18
1) <i>L'âge comme facteur de risque de la COVID</i>	18
2) <i>Vieillesse du système immunitaire</i>	19
3) <i>Comorbidités</i>	19
4) <i>Perte d'indépendance fonctionnelle du sujet âgé</i>	20
5) <i>Fragilité</i>	21
III. LE "COVID LONG"	22
IV. JUSTIFICATIF DE L'ETUDE	24
ARTICLE	33
ABSTRACT	35
BACKGROUND	37
METHODS	39
RESULTS	42
DISCUSSION	46
CONCLUSION	50
DECLARATIONS	51
REFERENCES	53
TABLES	56
FIGURES	60
PERSPECTIVES	63

ANNEXES	64
<i>Annexe 1 : Score SOFA.....</i>	<i>64</i>
<i>Annexe 2 : Score de Charlson modifié.....</i>	<i>65</i>
<i>Annexe 3 : Clinical Frailty Scale.....</i>	<i>66</i>
<i>Annexe 4 : ADL de Katz.....</i>	<i>67</i>
<i>Annexe 5 : IADL de Lawton.....</i>	<i>68</i>

CONTEXTE

I. Le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

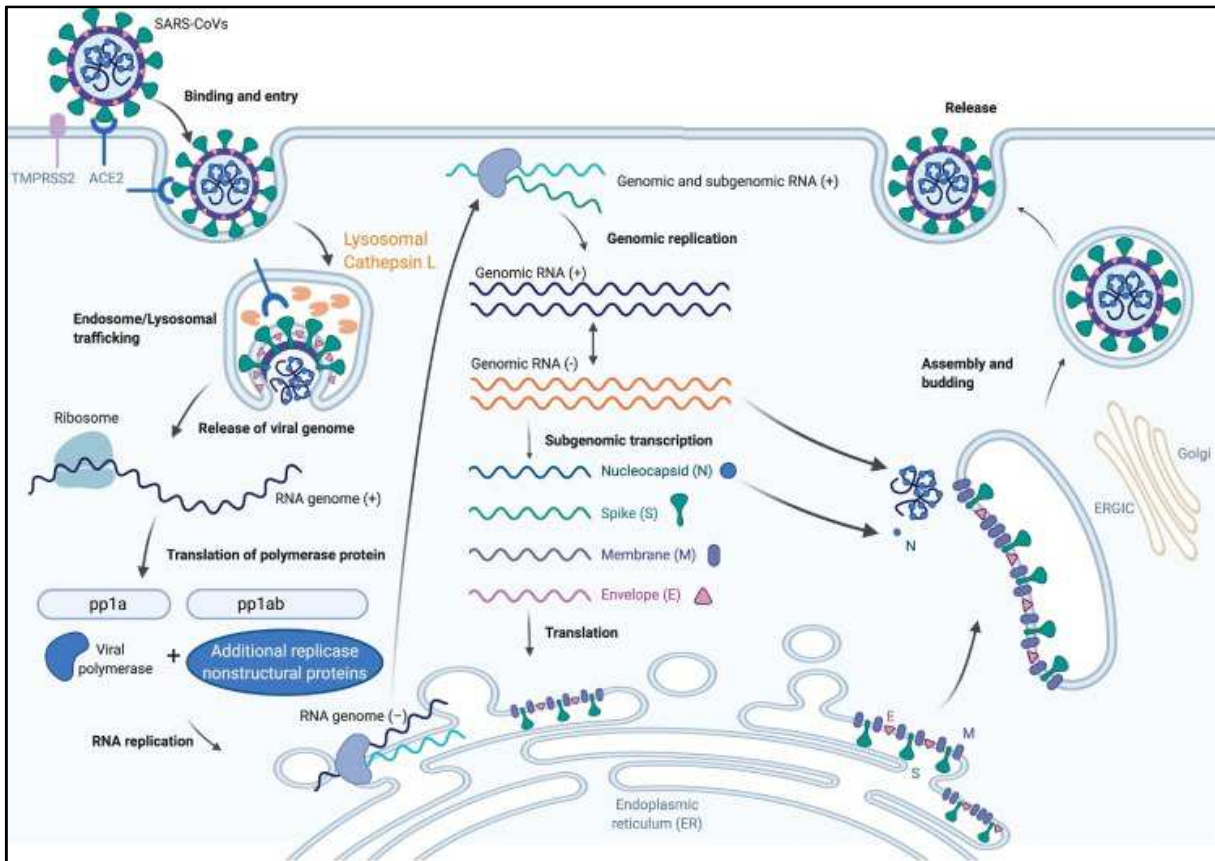
1) *Une infection émergente*

L'année 2020 a été marquée par une nouvelle pandémie virale causée par le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). En date du 22 février 2022, plus de 426 millions de cas ont été confirmés dans le monde dont plus de 5,9 millions de décès (1). En France, plus de 21 millions de cas ont été confirmés et plus de 130 000 personnes sont décédées de la COVID-19 (2).

2) *Physiopathologie*

Les coronavirus sont des virus enveloppés, composés d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin.

L'enveloppe du virus est entre autres composée de péplomères (ou protéines S, pour "spike"), ces glycoprotéines forment des piques sur l'enveloppe virale et donnent une image en couronne au microscope électronique (3–5). Le mécanisme permettant l'entrée dans les cellules via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ECA2), est retrouvé à la fois dans les poumons, l'endothélium, le myocarde, les reins et le système gastro-intestinal (6).



SARS-CoV-2 Lifecycle, extrait de l'article "Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis" de Harrison AG et al.

Dans les stades plus avancés de l'infection, quand les répliquions virales s'accélèrent, l'intégrité de la barrière épithélio-endothéliale est compromise. La réponse inflammatoire locale s'accompagne d'un afflux de cellules de l'inflammation (monocytes et polynucléaires neutrophiles). Au niveau pulmonaire, l'œdème inflammatoire comblant les espaces alvéolaires avec des formations hyalines est responsable des stades précoces de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) (7).

La perturbation de la barrière endothéliale, la dysfonction de la transmission alvéolo-capillaire et la diminution de la capacité de diffusion de l'oxygène sont les éléments

fondamentaux expliquant la présentation clinique de la Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement par voie aérienne (8) : soit sous forme d'aérosol en suspension dans l'air soit sous forme de gouttelettes qui sont des particules plus lourdes restant en suspension dans l'air moins longtemps mais dont le contenu en particules virales est plus important (9–12). Cette dernière est considérée comme la principale voie de transmission (13). Plus rarement, la transmission peut se faire par contact avec les surfaces contaminées puis manuportage (8).

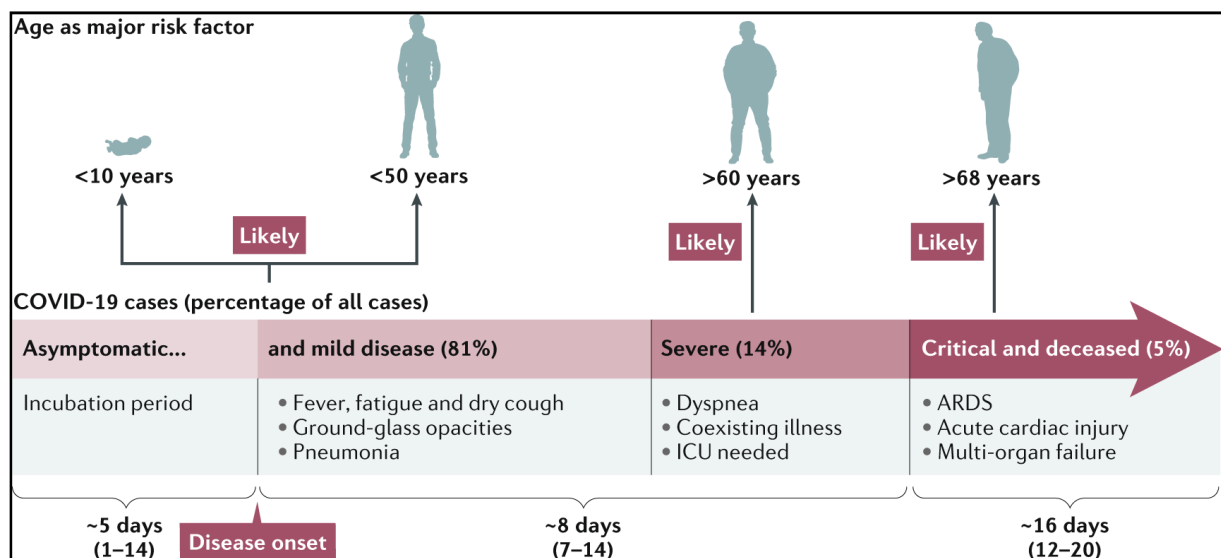
Le SARS-CoV-2 a un taux de reproduction compris entre 2 et 3 (14). Il peut être transmis par des porteurs asymptomatiques, pré-symptomatiques ou symptomatiques (15). En effet, les personnes contaminées peuvent être contagieuses 2 jours avant le début des symptômes et la contagiosité peut s'étendre jusqu'à une à deux semaines après le début des symptômes selon les études. Ces éléments peuvent varier sensiblement d'un variant à l'autre (16,17).

Malgré un taux de mutation peu élevé du SARS-CoV-2 comparé à d'autres virus de la même famille, le nombre très élevé de sujets infectés a permis l'apparition de variants (18). Les mutations responsables de l'apparition de variants préoccupants intéressent surtout la protéine S (19). Ces différents variants identifiés n'ont pas tous la même sévérité clinique ni les mêmes caractéristiques de transmission ni la même sensibilité aux vaccins. En France, le variant majoritaire est actuellement le variant *Omicron* (B.1.1.529) : il est plus transmissible mais semble être responsable de symptômes moins graves (20).

3) *Présentation clinique*

La plupart des patients développent des symptômes de l'infection après une période d'incubation allant de 1 à 14 jours (le plus souvent autour de 5 jours) (21) ; les tableaux de pneumopathie sont susceptibles d'apparaître dans un délai d'environ 8 jours à compter des premiers signes cliniques (4).

Le taux de patients asymptomatiques est d'environ 35% (22). Les symptômes les plus fréquents chez les patients hospitalisés sont la fièvre (70-90%), la toux sèche (60-86%), la dyspnée (53-80%), l'asthénie (38%), les myalgies (15-44%), les nausées/vomissements ou la diarrhée (15-39%), les céphalées (25%), la rhinorrhée (7%) (4,23). Des altérations du goût et de l'odorat ont été rapportées chez 60 à 80% des patients (24,25). L'anosmie et l'agueusie peuvent aussi être retrouvées de manière isolée sans autre symptôme associé chez 3% des patients (15,26).



Cinétique et caractéristiques cliniques de la COVID-19, extrait de l'article "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19" de Ben Hu et al.

4) *Sévérité de l'infection*

Dans les formes graves (environ 5% des cas), l'infection à SARS-CoV-2 entraîne un orage cytokinique avec un état hyper-inflammatoire à l'origine de détresses respiratoires hypoxiques profondes : la physiopathologie fondamentale des pneumopathies virales sévères est le SDRA (4,23,27). Les études suggèrent que la mortalité des formes sévères induites par le SARS-CoV-2 est similaire à celle des SDRA d'autres causes infectieuses, chez les personnes jeunes mais aussi chez les sujets âgés hospitalisés en soins intensifs (28). Cinq à 20% des patients hospitalisés pour une infection à COVID-19 peuvent présenter un SDRA et nécessiter une ventilation mécanique (29).

Dans les formes sévères de COVID-19, on constate une activation fulminante de la coagulation et une consommation des facteurs de la coagulation (30,31). L'inflammation du parenchyme pulmonaire et des cellules endothéliales contribue probablement à la formation de micro-thrombus et favorise donc l'incidence élevée des complications thrombotiques veineuses voire artérielles chez les patients présentant des formes graves de l'infection (32). Le développement d'un sepsis, défini comme une réponse inflammatoire généralisée associée à une infection grave, peut se compliquer d'une défaillance multiviscérale.

5) *Caractéristiques biologiques et radiologiques*

Les anomalies biologiques communes parmi les patients hospitalisés pour la COVID-19 sont une lymphopénie (83%), des marqueurs de l'inflammation élevés (CRP, IL-6, ferritine) et des paramètres de la coagulation anormaux (thrombopénie, D-Dimères élevés, fibrinogène bas) (33).

Les anomalies scannographiques majoritairement rapportées sont des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales et asymétriques, de localisation sous

pleurale à prédominance basale et postérieure. L'évolution des images en verre dépoli se fait vers un aspect de «crazypaving», et l'apparition secondaire de réticulations intra lobulaires et de condensations linéaires. Dans les formes graves les anomalies sont étendues et la proportion de condensation pulmonaire versus verre dépoli est plus élevée (34,35).

Dans près de 10 % des cas, l'atteinte pulmonaire de la COVID-19 peut se présenter sous la forme de condensations pseudo-nodulaires, parfois accompagnées d'un signe du halo inversé faisant évoquer un aspect de pneumonie organisée (36).

6) *Diagnostic*

- RT-PCR SARS-CoV-2 :

La détection de l'ARN de SARS-CoV-2 par Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) à partir des muqueuses respiratoires du nasopharynx est la méthode standard de diagnostic. Certains facteurs peuvent contribuer à la présence de faux-négatifs : en particulier la technique de recueil du prélèvement, le délai par rapport à l'exposition au virus et la souche virale.

Les prélèvements respiratoires bas offrent une meilleure sensibilité que les prélèvements nasopharyngés mais sont plus invasifs (37).

- Tests sérologiques :

La recherche d'Ig M ou G n'est pas recommandée en première intention dans le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2. Toutefois, elle peut être utilisée pour documenter un antécédent d'infection par le virus : les Ig M apparaissent dans un délai de 2 semaines environ après les premiers signes de l'infection (38).

Depuis juin 2021, l'HAS recommande la détection d'anticorps sériques, témoins d'une primo-infection par le virus SARS-CoV-2, par méthode automatisable et/ou test diagnostique rapide (TDR) ou test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans différentes situations, en particulier pour le diagnostic initial chez les patients présentant des tableaux clinico-radiologiques évocateurs avec une RT-PCR négative.

Les TROD sont désormais aussi utilisés en contexte pré-vaccinal pour déterminer le schéma vaccinal adapté (39).

- Tests antigéniques :

Ils consistent en un prélèvement par voie nasale ou salivaire avec un écouvillon. Le résultat est disponible en 15 à 30 minutes. Ils sont utilisés en deuxième intention car moins sensibles que la RT-PCR pour les sujets symptomatiques ou cas-contacts asymptomatiques (40).

- Imagerie scannographique :

Les caractéristiques scannographiques de la pneumopathie à COVID-19 sont non spécifiques rendant la valeur du scanner thoracique injecté limitée pour le diagnostic de l'infection. Une méta-analyse de novembre 2020 suggère toutefois un bénéfice à l'utilisation du scanner thoracique injecté pour le diagnostic positif, en complément des paramètres cliniques ou biologiques, en particulier en cas de tableau évocateur d'un faux négatif avec suspicion clinique forte et une RT-PCR négative (41).

7) Pronostic

Une méta-analyse de juillet 2020 incluant 61 études a permis de faire émerger certains facteurs de mauvais pronostic de l'infection : il a été montré que les hommes ont un

risque accru de sévérité clinique par rapport aux femmes. Un âge avancé, la présence d'une hypertension artérielle, d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque ou d'un diabète sont significativement associés à la sévérité de la maladie. L'insuffisance rénale chronique sévère est associée à une augmentation du risque de décès. Les maladies respiratoires chroniques obstructives sont associées à une augmentation de la sévérité de la maladie. Un antécédent de pathologie cérébro-vasculaire est associé à une augmentation du risque de survenue de SDRA (42).

Sur le plan biologique, des valeurs anormales de CRP, de PCT ou une thrombopénie sont des facteurs pronostiques de forme sévère de la maladie sans augmenter significativement le risque de décès. Une élévation des D-dimères est associée à la fois à un risque de forme sévère et à un risque augmenté de mortalité, tout comme la lymphopénie (43).

8) *Prise en charge thérapeutique*

a. Prévention de l'infection

Depuis la fin de l'année 2020, de nombreux vaccins ont été créés et ont commencé à être utilisés dans le monde entier. Plusieurs d'entre eux ont démontré leur efficacité contre les formes symptomatiques, ainsi que sur le nombre d'hospitalisation, avec un profil de tolérance favorable et des effets indésirables systémiques graves rares (44,45).

Chez les patients à haut risque de forme sévère et non répondeurs à la vaccination ou non éligibles à la vaccination, des traitements par anticorps monoclonaux ont été développés en prophylaxie pré-exposition (46).

Aucune de ces thérapeutiques n'était disponible au moment de la constitution de la cohorte de cette étude et la prévention de l'infection reposait alors uniquement sur les

mesures de distanciation sociale, les mesures d'hygiène et l'usage de dispositifs préventifs (comme les masques) (47). Un lien a pu être établi entre la mise en place de mesures préventives non pharmacologiques et la diminution du taux de reproduction du virus, à l'échelle mondiale (48).

b. Traitements spécifiques en situation curative

Au début de la pandémie, différents traitements antiviraux étaient suggérés comme pouvant avoir un effet au moins modéré sur la mortalité (49) : hydroxychloroquine, lopinavir, interféron beta-1a etc. Mais ils ont tous été abandonnés faute de preuve d'efficacité et restent non recommandés (50).

Au moment de la constitution de cette cohorte, peu de traitements avaient été étudiés et faisaient l'objet de recommandations :

- Les glucocorticoïdes ont très tôt été évoqués comme traitement potentiel, sur la base de leurs propriétés immunomodulatrices, pouvant ralentir la progression des lésions pulmonaires inflammatoires. Au Royaume-Uni, l'essai RECOVERY a été mis en place pour évaluer l'effet potentiel de différents traitements sur la mortalité à court terme et la durée d'hospitalisation : les résultats suggèrent que l'utilisation de dexaméthasone chez les patients hospitalisés réduirait la mortalité sur les 28 premiers jours chez les patients oxygéo-réquerants ou sous ventilation mécanique invasive (51). C'est dans ce contexte que les patients de cette étude ont pu commencer à recevoir un traitement par corticothérapie dans le traitement des formes sévères.
- La prévention des complications thrombo-emboliques de la maladie est rapidement apparue comme un enjeu majeur : le risque thromboembolique

veineux est particulièrement important en cas d'infection par la COVID-19 en lien avec plusieurs facteurs de risque surajoutés au processus infectieux, dont la réduction de mobilité (d'autant plus chez les sujets âgés), l'obésité, et une réaction inflammatoire très marquée associée à plusieurs anomalies de l'hémostase en lien avec un état d'hypercoagulabilité (52). Une thromboprophylaxie anticoagulante est donc recommandée pour tous les patients hospitalisés pour la COVID-19 (hors contre-indication de l'anticoagulation). Des doses plus élevées d'anticoagulation, parfois qualifiées d'"intermédiaires" ont parfois été utilisées devant ce sur-risque d'évènement thromboembolique (53). Toutefois l'utilisation de ces posologies reste controversée et n'est pas recommandée à l'heure actuelle au niveau international (54).

A l'heure actuelle le traitement repose sur :

- Prévenir l'évolution vers une forme grave :
 - Les patients à risque de faire des formes graves (non/mauvais répondeurs aux vaccins, patients immunodéprimés) peuvent recevoir un traitement par anticorps monoclonaux tel que casirivimab + imdevimab (Ronapreve) si le criblage identifie un variant delta ou sotrovimab s'il s'agit d'un variant omicron par exemple (46).
 - En dehors des anticorps monoclonaux dirigés contre le virus, d'autres traitements disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dont le remdesivir (chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 avec variant Omicron) (46). Par ailleurs, en janvier 2022 l'HAS a autorisé l'accès précoce au traitement Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) pour les adultes atteints de COVID-19 ne nécessitant pas

d'oxygénothérapie et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (55).

- Diminuer la mortalité chez les patients atteints d'une forme avec oxygéno-requérance :
 - Les glucocorticoïdes avec en particulier l'utilisation de la dexaméthasone : depuis juillet 2021 ils font l'objet d'une recommandation par l'OMS dans les formes sévères de la COVID-19 (50).
 - Le traitement par antagonistes du récepteur de l'IL-6 peut réduire la mortalité chez les patients hospitalisés avec hypoxémie ou inflammation systémique (56). Le traitement avec des antagonistes du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) est recommandé par l'OMS depuis juillet 2021 chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (50).
 - L'anakinra dispose de l'AMM chez les patients atteints de COVID-19 avec pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de progression vers une insuffisance respiratoire (46).
- Limiter les complications thrombo-emboliques de la maladie (53).

De nombreux autres traitements sont en cours d'étude.

II. Spécificités du sujet âgé

La population française vieillit. Ce vieillissement de la population s'accélère depuis 2011, avec l'arrivée à 65 ans des générations nées après-guerre. Désormais, les personnes âgées de 75 ans ou plus en France représentent environ 1 habitant sur 10. Selon le scénario des projections de population publiées par l'Insee en 2016, "si les tendances démographiques se maintenaient, la France compterait 76,4 millions d'habitants au 1er janvier 2070. La quasi-totalité de la hausse de la population d'ici 2070 concernerait les personnes âgées de 65 ans ou plus, avec une augmentation particulièrement forte pour les personnes de 75 ans ou plus" (57).

La population gériatrique est hétérogène. Le vieillissement est un processus complexe, autant d'un point de vue biologique que socio-psychologique (58,59). Dans le cadre de l'infection à COVID-19, peu de données ont été publiées sur les spécificités du sujet âgé en dehors de l'association entre l'âge et le risque de forme sévère de la maladie.

1) *L'âge comme facteur de risque de la COVID*

En effet, l'âge augmente la probabilité d'être infecté par le virus SARS-CoV-2 (60) et est l'un des principaux facteurs de risque de forme grave et de mortalité par l'infection (61,62). Entre le 1^{er} mars et le 16 juin 2020, 29 547 décès de patients COVID-19 ont été rapportés à Santé publique France ; 19 090 décès sont survenus au cours d'une hospitalisation (65%). Au moins 71% de ces patients décédés à l'hôpital étaient âgés de 75 ans ou plus (63). La mortalité hospitalière s'étend de moins de 5% parmi les patients de moins de 40 ans jusqu'à plus de 60% chez les patients de plus de 80 ans (64).

La susceptibilité à l'infection chez des individus de moins de 20 ans est approximativement deux fois plus faible que celle des sujets âgés de plus de 20 ans. Les

symptômes cliniques se manifestent dans 21% des infections chez les sujets de moins de 20 ans, s'élevant à 69% chez les sujets âgés de plus de 70 ans (60). De ces faits, la nécessité de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 chez les sujets âgés est très vite apparue comme urgente.

2) *Vieillesse du système immunitaire*

L'*immunosénescence* est une "altération progressive du système immunitaire liée à l'âge" (65).

L'immunité non spécifique ou innée est peu impactée par le vieillissement, mise à part une altération de la phagocytose et du chimiotactisme (65). L'immunité acquise ou adaptative est altérée aussi bien par un vieillissement lymphocytaire T (avec la diminution des cellules présentatrices d'antigène et la diminution du nombre de lymphocytes T naïfs) que par un vieillissement lymphocytaire B (avec une réponse humorale altérée) (66–68).

Les données concernant l'immunité des sujets âgés dans le cadre de la COVID-19 sont peu nombreuses, que ce soit sur la réponse immunitaire naturelle au SARS-CoV-2 ou concernant l'immunité vaccinale.

3) *Comorbidités*

La *comorbidité* est définie comme "la présence de plusieurs maladies chroniques chez un même patient s'ajoutant à une maladie index" (69). Elle est une condition fréquente chez le sujet âgé et aggrave le pronostic de la COVID-19 (70,71). Le Charlson Comorbidity Index (CCI) est un score validé internationalement permettant de mesurer le fardeau de comorbidité (72). Dans le cadre d'une infection par la COVID-19, 1 point de score CCI en

plus majeure la mortalité de 16%. Un score CCI élevé est significativement associé à la sévérité de l'infection et à sa mortalité (73,74).

4) Perte d'indépendance fonctionnelle du sujet âgé

La *dépendance* est un syndrome gériatrique définie comme "une difficulté ou une perte d'indépendance dans la réalisation d'activités essentielles pour la vie en indépendance et autonomie". Le terme d'*autonomie* est quant à lui utilisé pour désigner "la capacité de se gouverner soi-même, de décider pour soi" (69).

L'évaluation de l'indépendance fonctionnelle est centrée sur l'évaluation de la capacité d'une personne à accomplir les activités de la vie quotidienne. Les activités de base peuvent être évaluées par l'indice de Katz (encore appelé ADL pour "activity of daily living") au moyen de six items portant sur les fonctions : alimentation, toilette, habillage, transferts et déplacements dans l'habitat, continence, utilisation des toilettes. D'autres outils d'évaluation existent, parmi lesquels l'index de Barthel, échelle validée pour explorer les processus de récupération accompagnant les pratiques rééducatives (75,76).

Si la dépendance elle-même peut-être un évènement péjoratif en soit, c'est aussi un facteur de risque pour de nombreuses complications médicales (69). En effet, la dépendance et la perte d'autonomie fonctionnelle sont connues pour avoir un lien avec la survenue et la sévérité des infections chez les sujets âgés (77). Les patients les plus dépendants vivent le plus souvent en EHPAD, leur perte d'indépendance fonctionnelle rendant leur maintien à domicile plus complexe. Les patients dépendants institutionnalisés en EHPAD ont un risque plus élevé de létalité de la COVID que les autres patients (78,79).

5) *Fragilité*

La *fragilité* est caractérisée par "un déclin des fonctions concernant différents systèmes homéostatiques conduisant à une augmentation de la vulnérabilité face à des facteurs de stress et à un risque majoré d'évènements médicaux péjoratifs" (80,81). La fragilité contribue à la survenue de manifestations cliniques sévères et à une augmentation du risque de décès chez les sujets âgés (80,82).

Sur la base de cette définition, deux grands cadres conceptuels assorties d'échelles d'évaluation ont émergé : le phénotype de fragilité (de Fried) (83) et la fragilité syndromique évaluée au moyen de l'index de fragilité (84) :

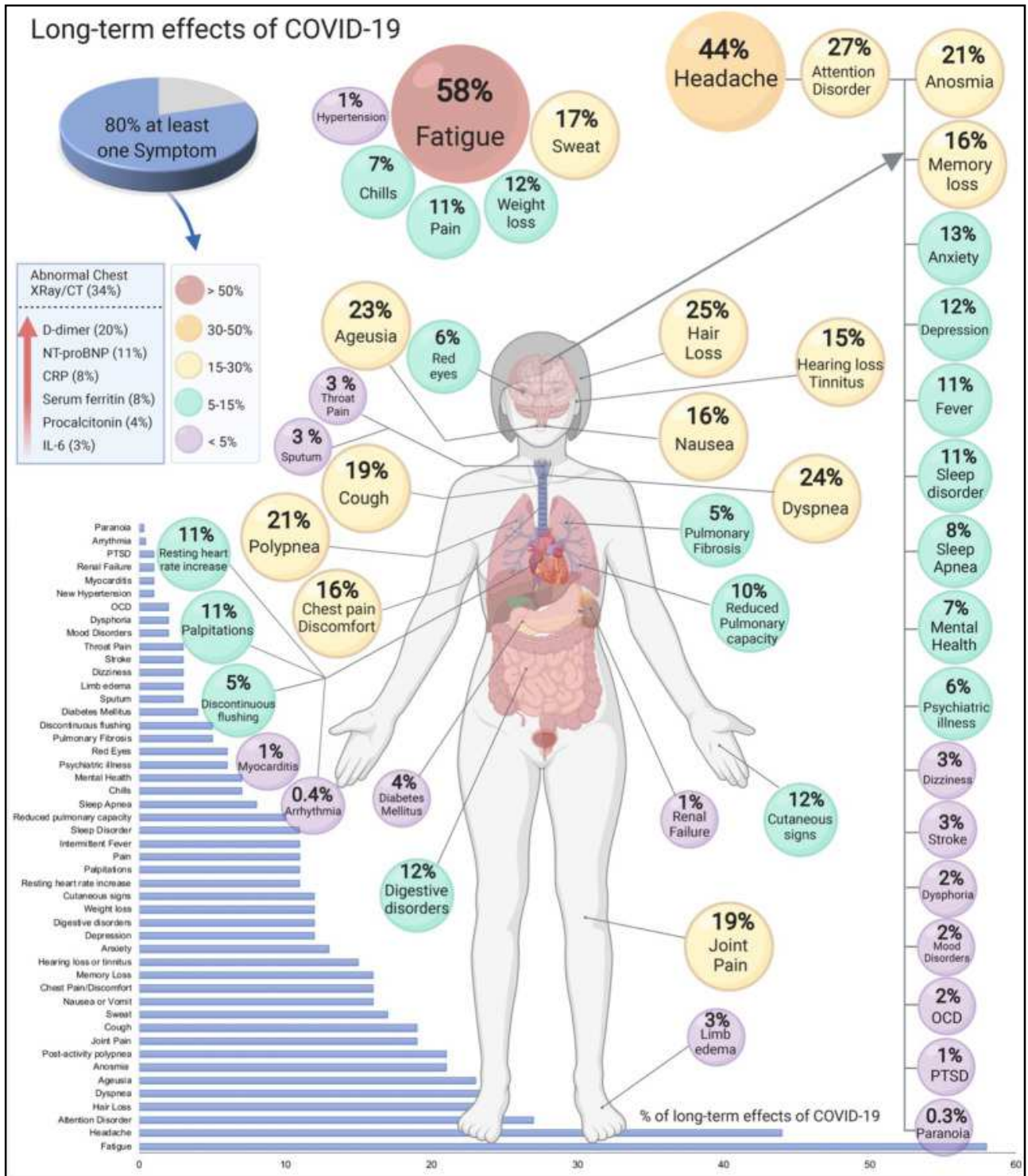
- La fragilité phénotypique est définie comme un syndrome répondant à trois ou plus des cinq critères suivants : faible force de préhension, ralentissement de la vitesse de marche, faible niveau d'activité physique ou sédentarité, fatigue ou faible endurance, et perte de poids involontaire. Les personnes âgées ne présentant aucun des cinq critères sont considérées comme non fragiles et celles avec un ou deux critères comme pré-fragiles. Cette définition reconnaît la fragilité comme une entité clinique distincte de la perte d'indépendance fonctionnelle (mesurée par l'altération des activités de la vie quotidienne) et de la comorbidité (69).
- Le concept de fragilité syndromique et sa mesure par l'index de fragilité ont été développés par Rockwood et al sur la base d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle en comptant le nombre de déficits accumulés. Cette définition inclut aussi les syndromes gériatriques courants associés tels que les comorbidités et la perte d'indépendance fonctionnelle, contrairement à la définition de Fried et al (84). Dans le sillage de l'index de fragilité, plusieurs outils ont été développés pour évaluer la fragilité syndromique : le Clinical Frailty Scale (CFS) a été validé comme

prédicteur fiable des manifestations cliniques sévères et du risque de décès chez les sujets âgés et a l'avantage d'être plus facile d'utilisation que les échelles précédentes (85). Ces dernières années, le CFS est devenu un outil fréquemment utilisé à la fois dans la littérature scientifique et en pratique clinique courante, en particulier en unités de soins intensifs comme prédicteur de la mortalité à court terme (86).

Plusieurs études ont montré que la fragilité évaluée par le CFS est un outil pronostique de la mortalité à court et moyen terme de la COVID-19, quels que soient l'âge et les comorbidités (82,87–91).

III. Le "COVID long"

La plupart des travaux de recherche se sont focalisés sur les complications cliniques immédiates de la COVID-19 et sur la mortalité post-infectieuse à court terme. Plusieurs études récentes de cohorte ont étudié les symptômes persistant à distance de la phase aiguë de l'infection par la COVID-19 chez les patients de moins de 75 ans : il a été estimé que 80% des patients infectés développaient au moins un symptôme chronique de la COVID-19 (92). Le symptôme le plus fréquent semblant être l'asthénie, présente chez 58% (95% CI : 42-73%) des patients. Ces symptômes sont regroupés sous le nom de "post acute COVID-19 syndrome" ou "COVID long" en français, défini comme "l'association de divers symptômes physiques ou neuropsychiatriques qui persistent plus de 12 semaines" après la fin de l'infection aiguë ou la sortie d'hôpital, sans autre explication médicale (93).



Les effets à long terme de la COVID-19, extrait de l'article "More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis" de Lopez-Leon S et al.

Les données actuelles suggèrent que les patients peuvent présenter à la sortie d'hospitalisation des déficiences d'ordre physique ou mental associées à des symptômes divers qui peuvent persister jusqu'à 6 mois voire plus (94–101). Ces symptômes semblent plus importants chez ceux ayant présenté une forme sévère de la maladie (94,98,101,102).

IV. Justificatif de l'étude

Chez les patients âgés, l'hospitalisation ou la survenue d'une infection peut être lourde de conséquences. Hors infection par coronavirus chez les patients âgés, les pneumonies communautaires entraînent une diminution des activités de la vie quotidienne, de la qualité de vie, accompagnée d'une altération des fonctions physiques et mentales (103). Après une infection à COVID-19, 27 à 54% des patients présentent un déclin fonctionnel (104,105). Les facteurs spécifiques associés à ce déclin fonctionnel chez les sujets âgés ne sont pas bien connus. En effet, le déclin fonctionnel semblerait associé à des critères de sévérité de l'infection, à la présence de symptômes persistants de l'infection et aux antécédents du patient (104,106,107). Néanmoins le nombre de données disponibles concernant cette population est faible.

Au-delà de la mortalité, une évaluation du déclin fonctionnel et des symptômes de COVID-long est nécessaire chez les survivants de la COVID-19 pour estimer les conséquences à moyen terme de cette affection chez les patients âgés. De plus, si les survivants subissent un déclin fonctionnel ou développent des symptômes de COVID-long, ils peuvent également être à haut risque de fragilité. En effet, la fragilité est courante chez les survivants d'une maladie grave, qu'elle soit nouvellement acquise ou aggravée (108).

Néanmoins, l'évolution de la fragilité au décours d'une infection par le SARS-CoV-2 n'est pas connue.

Ainsi, le but de cette étude prospective était d'identifier chez les patients âgés hospitalisés i) les facteurs associés à un déclin fonctionnel 3 mois après une infection à COVID-19 ; ii) les symptômes persistants à long terme (ou COVID-long) ; iii) les transitions entre différents stades de fragilité après une infection à COVID-19.

-
1. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
 2. Roser M, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in data [Internet]. 2020; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
 3. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-8.
 4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
 5. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70.
 6. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
 7. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
 8. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
 9. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(26):14857-63.
 10. Gregson FKA, Watson NA, Orton CM, Haddrell AE, McCarthy LP, Finnie TJR, et al. Comparing aerosol concentrations and particle size distributions generated by singing, speaking and breathing. *Aerosol Sci Technol*. 2021;55(6):681-91.

11. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(22):11875-7.
12. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
13. WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Référentiels-procédures - COREB Mission Nationale [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/referentiels-procedures.html>
15. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
16. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
17. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
18. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L, et al. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27(8):1109-17.
19. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:88-91.
20. Ren S-Y, Wang W-B, Gao R-D, Zhou A-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):1-11.
21. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
22. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(34):e2109229118.
23. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, Li B, Pang J, et al. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(5):e23781.
24. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-90.
25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2020;277(8):2251-61.

26. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78.
27. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.
28. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800.
29. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1560-4.
30. 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 JTH.* 2020;18(4):844-7.
31. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(5):1023-6.
32. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
33. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-40.
34. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
35. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
36. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* 2020;3(4):249-58.
37. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
38. Sokal A, Chappert P, Barba-Spaeth G, Roeser A, Fourati S, Azzaoui I, et al. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. *Cell.* 2021;184(5):1201-1213.e14.
39. Covid-19 : quelle utilité aujourd'hui pour les tests sérologiques ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273496/fr/covid-19-quelle-utilite-aujourd-hui-pour-les-tests-serologiques
40. HAS juillet 2021 : quel test faire ? [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/fu_covid19_quel_test_faire_12_mars_v1.pdf

41. Mahmoud H, Taha MS, Askoura A, Aleem M, Omran A, Aboelela S. Can chest CT improve sensitivity of COVID-19 diagnosis in comparison to PCR? A meta-analysis study. *Egypt J Otolaryngol.* 2020;36(1):49.
42. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging.* 2020;12(13):12493-503.
43. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13362.
44. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med.* 2021;385(2):187-9.
45. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1412-23.
46. DSG 04-01-2022 - Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron. [Internet]. [cité 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent__2022-03_acm_.pdf
47. Covid-19 : contrôle et prévention de la diffusion des nouveaux variants du virus en milieu de soins [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=978>
48. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries - *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30785-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30785-4/fulltext)
49. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020;
50. Traitements contre la COVID-19 - OMS - juillet 2021 - orientations évolutives [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344271/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-fre.pdf>
51. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
52. HCSP. Covid-19 : recommandations thérapeutiques (actualisation du 28/01/2021) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 janv [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980>
53. Tritschler T, Mathieu M-E, Skeith L, Rodger M, Middeldorp S, Brighton T, et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2958-67.
54. Prise en charge clinique - OMS - janvier 2021 [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339920/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-fre.pdf>

55. Covid-19 : accès précoce accordé au Paxlovid® en traitement curatif [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311074/fr/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif
56. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021;2021.02.11.21249258.
57. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
58. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psychosocial aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2014;21(4):835-8.
59. Cohen AA. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. *Biogerontology*. 2016;17(1):205-20.
60. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, CMMID COVID-19 working group, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020;26(8):1205-11.
61. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
62. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):507-13.
63. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/publications/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>
64. 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*. 2020;323(20):2052-9.
65. Berrut G, de Decker L. [Immunosenescence: a review]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015;13 Suppl 2:7-14.
66. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Vitello S, Lio D, Candore G, et al. B cell immunosenescence in the elderly and in centenarians. *Rejuvenation Res*. 2008;11(2):433-9.
67. Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. Human peripheral late/exhausted memory B cells express a senescent-associated secretory phenotype and preferentially utilize metabolic signaling pathways. *Exp Gerontol*. 2017;87(Pt A):113-20.
68. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee W-W, Koetz K, Bryl E, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005;174(11):7446-52.
69. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63.
70. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.

71. Ahrenfeldt LJ, Nielsen CR, Möller S, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Burden and prevalence of risk factors for severe COVID-19 in the ageing European population – a SHARE-based analysis. *Z Gesundheitswissenschaften*. 2021;1-10.
72. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
73. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-9.
74. Varol Y, Hakoglu B, Kadri Cirak A, Polat G, Komurcuoglu B, Akkol B, et al. The impact of charlson comorbidity index on mortality from SARS-CoV-2 virus infection and A novel COVID-19 mortality index: CoLACD. *Int J Clin Pract*. 2020;e13858.
75. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
76. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963;185(12):914-9.
77. Schoevaerds D, Sibille F-X, Gavazzi G. Infections in the older population: what do we know? *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):689-701.
78. Sacco G, Foucault G, Briere O, Annweiler C. COVID-19 in seniors: Findings and lessons from mass screening in a nursing home. *Maturitas*. 2020;141:46-52.
79. McMichael TM, Clark S, Pogojans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility — King County, Washington, February 27–March 9, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):339-42.
80. Maltese G, Corsonello A, Di Rosa M, Soraci L, Vitale C, Corica F, et al. Frailty and COVID-19: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med*. 2020;9(7):2106.
81. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722-7.
82. Aw D, Woodrow L, Ogliairi G, Harwood R. Association of frailty with mortality in older inpatients with Covid-19: a cohort study. *Age Ageing*. 2020;49(6):915-22.
83. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156.
84. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1929-33.
85. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2005;173(5):489-95.
86. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):57-69.

87. Mahmoud M, Carmisciano L, Tagliafico L, Muzyka M, Rosa G, Signori A, et al. Patterns of Comorbidity and In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19 Infection. *Front Med*. 2021;8:726837.
88. Labenz C, Kremer WM, Schattenberg JM, Wörns M-A, Toenges G, Weinmann A, et al. Clinical Frailty Scale for risk stratification in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2020;68(6):1199-202.
89. Labenz C, Schattenberg JM, Wörns M-A, Sprinzl MF. Response: Frailty assessment in the COVID-19 pandemic. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2020;68(7):1302.
90. Reborà P, Focà E, Salvatori A, Zucchelli A, Ceravolo I, Ornago AM, et al. The effect of frailty on in-hospital and medium-term mortality of patients with CORonaVirus Disease-19: the FRACOVID study. *Panminerva Med*. 2021;
91. Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Armellini A, Botteri E, Nicosia F, et al. Beyond Chronological Age: Frailty and Multimorbidity Predict In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):e38-45.
92. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
93. Mahase E. Covid-19: What do we know about « long covid »? *BMJ*. 2020;370:m2815.
94. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergonzi R, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(5):633-41.
95. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
96. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576-8.
97. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-22.
98. Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(3):351-8.
99. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. « Long-COVID »: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396-8.
100. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100683.
101. Leigh AE, McCall J, Burke RV, Rome R, Raines AM. Predictors of Functional Dependence After COVID-19: A Retrospective Examination Among Veterans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(1):34-8.

102. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10270):220-32.
103. Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):208.
104. Carrillo-Garcia P, Garmendia-Prieto B, Cristofori G, Montoya IL, Hidalgo JJ, Feijoo MQ, et al. Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with COVID-19: observational follow-up study at 3 months. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(5):1091-4.
105. Hosoda T, Hamada S. Functional decline in hospitalized older patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):638.
106. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(5):857-62.
107. Leite VF, Rampim DB, Jorge VC, de Lima M do CC, Cezarino LG, da Rocha CN, et al. Persistent Symptoms and Disability After COVID-19 Hospitalization: Data From a Comprehensive Telerehabilitation Program. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(7):1308-16.
108. Brummel NE, Girard TD, Pandharipande PP, Thompson JL, Jarrett RT, Raman R, et al. Prevalence and Course of Frailty in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020;48(10):1419-26.

ARTICLE

Functional decline, long term symptoms and course of frailty at 3- months follow-up in COVID-19 older survivors, a prospective observational cohort study

Simon Prampart¹, MD

Sylvain Le Gentil¹, MD

Marie Laure Bureau¹, MD

Claire Macchi¹, MD

Caroline Leroux¹, MD

Guillaume Chapelet¹, MD

Laure De Decker¹, MD, PhD

Agnes Rouaud¹, MD

Anne Sophie Boureau^{1,2}, MD, PhD

1:Department of Geriatrics, Nantes University Hospital, Nantes, France

2:Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes,
France

Brief title: Functional decline, long term symptoms and course of frailty in COVID-19 older survivors

Word count of the manuscript: 3279

Word count of the abstract: 302

Tables and figures: 5

Key words: *COVID-19, functional decline, activity of daily living, long term symptoms, frailty, older patients, geriatric care.*

Key messages:

- In older frail patients, functional decline after COVID-19 infection was associated with preexisting medical conditions (history of stroke, depressive semiology, age), COVID-19 complications and length of hospital stay.
- After 3-months follow-up, half of the patients had long term symptoms and 27% worsened frailty status.

ABSTRACT

Background

Aging is one of the most important prognostic factors increasing the risk of clinical severity and mortality of COVID-19 infection. However, among patients over 75 years, little is known about post-acute functional decline.

Objective

The aim of this study was to identify factors associated with functional decline 3 months after COVID-19 onset, to identify long term COVID-19 symptoms and transitions between frailty states after COVID-19 onset in older hospitalized patients.

Methods

This prospective observational study included COVID-19 patients hospitalized from March to December 2020 in Acute Geriatric Ward in Nantes University Hospital. Functional decline, frailty status and long term symptoms were assessed at 3 month follow up. Functional status was assessed using the Activities of Daily Living simplified scale (ADL). Frailty status was evaluated using Clinical Frailty Scale (CFS). We performed multivariable analyses to identify factors associated with functional decline.

Results

Among the 318 patients hospitalized for COVID-19 infection, 198 were alive 3 months after discharge. At 3 months, functional decline occurred in 69 (36%) patients. In multivariable analysis, a significant association was found between functional decline and stroke (OR=4,57, p=0,003), history of depressive disorder (OR=3,05, p=0,016), complications (OR=2,24, p=0,039), length of stay (OR=1,05, p=0,025) and age (OR=1,08, p=0,028). At 3 months, 75 patients described long-term symptoms (49.0%). Frailty (CFS scores ≥ 5) was present in 76 of 153 patients (49.6%) at baseline, 101 of 153 (66%) at 3 months. Of those

with frailty at 3-months follow-up, 30% were not frail at baseline. Transition to a worse frailty state occurred in 41 patients (26.8%) between baseline and 3 months.

Conclusions

This study provides evidence that both the severity of the COVID-19 infection and preexisting medical conditions correlates with a functional decline at distance of the infection.

This encourages practitioners to establish discharge personalized care plan based on a multidimensional geriatric assessment and in parallel on clinical severity evaluation.

BACKGROUND

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a new beta-coronavirus detected in China in the late 2019. The total number of worldwide COVID-19 confirmed cases is of 310 million leading to 5.5 million deaths (1). Among prognostic factors increasing the risk of clinical severity and mortality, aging is one of the most important (2–4). Indeed, hospital mortality ranges from less than 5% among patients younger than 40 years to more than 60% for patients aged of 80 or older (5). Multimorbidity and frailty are frequent conditions in older patients and worsen COVID-19 prognosis (6–8).

Beside high risk of severe acute disease and mortality, post-acute functional status is also a major concern for older patients. Indeed, hospitalization for an acute disease or infection can lead to functional impairment. For example community acquired pneumonia or severe infection lead to an increased limitation in activities of daily living, and impact on the health-related quality-of-life in the post-discharge period (9–11). After COVID-19, 27 to 54 % of patients described functional decline (12,13). Specific factors associated with this functional decline in older adults are unknown. Indeed, post-acute functional decline could be secondary to pre-sepsis health status, clinical severity and to persistent symptoms (12,14,15). Recent cohorts have described post-COVID syndrome, also known as Long-COVID, defined as the association of various physical and neuropsychiatric symptoms that persist for more than 12 weeks after COVID-19 onset without an alternative explanation (16). In patients younger than 75 years old, up to 80% developed one or more long-term symptoms after COVID-19 onset (17). Those impairments seem to be more important in patients with more severe disease (18–21). Furthermore, if survivors experienced functional decline or developed Long-COVID symptoms, they may also be at high risk for increasing frailty. Indeed, frailty is common among survivors of critical illness, either newly acquired or worsened frailty (22). However, the transition between frailty states after a COVID-19 is currently unknown.

Therefore, the aim of this prospective study was to identify in older hospitalized patients i) factors associated with functional decline 3 months after COVID-19 onset, ii) long term COVID-19 symptoms, iii) transitions between frailty states after COVID-19 onset especially in patients with functional decline.

METHODS

Study design and study population

From March 11th to December 31st 2020, we conducted a longitudinal observational cohort study including patients aged 75 years and older, admitted in Acute Geriatric Wards of Nantes University Hospital, in France, for a SARS-Cov-2 infection.

The inclusion criteria were i) 75 years-old and over, ii) SARS-CoV-2 infection confirmed with Polymerase Chain Reaction (PCR) or a thoracic CT-scan, iii) three months' follow-up as it is usually done.

Prior to any data collection, the investigator presented the interest of the study and ensured an oral consent. The study was approved by the local ethics committee, *Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé* (GNEDS), which waived the need for written consent in keeping with legislation on analyses of anonymized data. All research was performed in accordance with the ethical standards set forth in Helsinki declaration (1983).

Data collection

The variables collected at the admission were: sociological and demographic variables (age, sex, previous institutionalization), comorbidities (Charlson Comorbidity Index), polypharmacy, the presence of cognitive disorder, the functional status and instrumental status respectively assessed using the Activities of Daily Living simplified scale (ADL) and the Instrumental Activities of Daily Living simplified scale (IADL) two weeks before admission, the phenotype of frailty evaluated using the Clinical Frailty Scale (CFS). As previously published CFS score-based frailty categories was: fit if the CFS score was 1–3, vulnerable if the CFS score was 4, frail if the CFS score was 5–7 and severely frail if CFS was 8-9 (22,23). Other geriatrics parameters were collected such as: fall in the precedent year, Body Mass Index (BMI). Baseline demographics and comorbidities; clinical and

laboratory findings at hospital admission; history of the symptoms; radiological findings; specific treatments as glucocorticoid were collected and are detailed in supplementary data.

Follow up data

Three months after discharge, a face-to-face in-hospital visit was conducted by a geriatrician. The following outcome variables were collected: functional assessment (ADL, IADL), frailty (CFS), nutritional assessment (loss of weight), hospital readmission, persistent COVID-19 symptoms, fall, dyspnea (MMRC). When the participant declined a face-to-face visit, a shortened interview was conducted by phone, if possible. Both face-to-face visit or phone interview were conducted with the patient, family caregivers or care home staff.

Study end points

The main outcome was the functional decline at 3 months follow up defined as the loss of at least 1 point on ADL scale and ADL less than 5 out of 6. The secondary outcomes were evaluation of long term COVID-19 symptoms and the transition between frailty states based on transition between CFS categories between admission and 3 months.

Statistical analysis

Quantitative data are expressed as mean (SD) or median (25th – 75th percentile) according to their distribution, and were compared using Student's T test or Mann Whitney U test, respectively. For categorical variables, data were presented as frequencies and percentages (%) and were compared using χ^2 test or Fisher's exact test depending on size (>5) between the two groups (i.e. alive vs. dead). Multivariable logistic regression was used to identify factors associated with functional decline. The OR and the confidence intervals (CI) are presented in the charts. Variables in the models were checked for collinearity. All baseline

variables with a p -value <0.10 in univariable analysis and all the variables already known to be confounding factors were included in multivariable logistic regression. A p -value <0.05 was considered as statistically significant, without correction for multiple testing.

To illustrate transitions between frailty states from baseline to 3-month follow-up, we constructed alluvial flow diagrams.

All analyses were performed without imputation, using statistical software R, version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Study population and baseline characteristics

Between March the 11st 2020 and December the 31th 2020, 318 patients aged 75 and older were hospitalized for COVID-19, in the Acute Geriatric Ward of Nantes University Hospital. The median age of the overall population was 87 years-old (IQR: 83-91), and 43% were male. Patients were frail with a median CFS score of 5 out of 9 (IQR: 4-6), comorbid with a median CCI at 2 (IQR: 1-4) and 50% had neurocognitive disorder. Among the 120 patients (37%) who died before follow-up, two-third had severe respiratory failure with supplemental oxygen therapy with a fraction of inspired oxygen ($FiO_2 \geq 0.4$ (i.e. $\geq 6L/min$)). One hundred and ninety-eight patients were alive 3 months after discharge (62.3%) of whom 8 patients (4%) were lost of sight (Figure 1).

In the study population corresponding to survivors (198 patients), median age was 86 (IQR: 82-90) and 36% were male. Median CCI was 2 (IQR: 1-3). Median pre admission ADL and IADL were respectively 5/6 (IQR: 3-6) and 1/4 (IQR: 0-3). Median pre admission CFS was 5 (IQR: 3-6). Median length of stay was 11 days (IQR: 7-17). Median maximal oxygen supply was 2 L/min (IQR: 0-4) ($FiO_2 = 0.26$). One hundred and thirty-three patients (67%) had at least one complication: Eighty-five (42%) had a secondary infection, 12 (6%) had a thrombosis and 29 (14.6%) had an acute kidney failure. Eighty patients (40%) received corticosteroid drugs, 116 (59%) needed supplemental oxygen therapy. Two patients were transferred in ICU. Eighty-six patients (56%) were discharged home, 72 patients (43%) to rehabilitation center. Twenty-nine patients (23%) were hospitalized again before 3-month follow-up. Characteristics of survivors and dead patients are detailed in Table 1.

Functional decline

Functional status was assessed for 190 patients (153 in face to face medical consultation and 37 on phone interview). Three months' functional decline occurred in 69 patients (36%). In this sub-group, the mean ADL decrease was of 1.5 points (IQR: 1-2.5) out of the 6 points of the ADL scale (Table 2).

In univariable logistic regression analysis, a significant association was found between functional decline and age (OR=1,08 CI [1,02; 1,15], p=0,005); history of stroke (OR= 4,54 CI [2,12; 10,2], p<0,001); preadmission IADL (OR=0,64 CI [0,50; 0,81], p<0,001); preadmission CFS (OR=1,23 CI [1,02; 1,50], p=0,028); cognitive disorder (OR=2,12 CI [1,15; 3,95], p=0,015); prior fall (OR=2,52 CI [1,29; 5,07], p=0,006); polymedication (OR=1,13 CI [1,03; 1,23], p=0,006); BMI (OR=0,92 CI [0,86; 0,99], p=0,028); dehydration (OR=2,07 CI [1,10; 3,92], p=0,024); length of stay (OR=1,06 CI [1,02; 1,09], p=0,001); secondary bacterial infection (OR=1,85 CI [1,01; 3,42], p=0,047); occurrence of complications (such as thrombosis OR/AND acute kidney failure with dehydration OR/AND diarrhea OR/AND secondary infection) (OR=2,48 CI [1,24; 5.22], p=0,012) (Table 1S in Supplemental Data).

After analysis, pre-admission CFS, pre-admission ADL and pre-admission IADL were found to be correlated, thus we chose to keep the pre-admission CFS only for the multivariable analysis. Weight measure was included instead of the BMI in the multivariable analysis because of an important number of missing data for BMI assessment. Because of their effect on functional decline described in previous published studies, CCI, SOFA score and sex were included in the statistical model.

In multivariable analysis, a significant association was found between functional decline and stroke (OR=4,57 CI [1,71; 13,03], p=0,003), history of depressive disorder (OR=3,05 CI

[1,24; 7,75], $p=0,016$), complications (OR=2,24 CI [1,05; 4,92], $p=0,039$), length of stay (OR=1,05 CI [1,01; 1,09], $p=0,025$) and age (OR=1,08 CI [1,01; 1,16], $p=0,028$) (Table 3).

Long term symptoms and CFS evolution at 3 months follow-up

This analysis was done in the population with face-to-face medical interview: 153 patients out of the 198 survivors. At 3 months, 75 patients described long-term symptoms (49%) defined as a new or increased symptoms occurring since COVID-19 hospitalization. These symptoms were fatigue (47, 31%), breathless (24, 16%), loss taste (13, 9%), joint pain (10, 7%), muscle pain (8, 5%), diarrhea or nausea or abdominal pain (8, 5%), loss smell (8, 5%), headache (5, 3%), skin rash (3%). In patients with dyspnea, the median MMRC score was 2 (IQR: 1-3). Other symptoms more frequently described in older population were also described as: new memory difficulties or progression of neurocognitive disorders (60, 39%), walking disabilities or falls (25, 16%), depressive symptoms (14, 9%), loss of appetite or weight loss (11, 7%) (Table 2). The presence of long-term symptoms was not associated with functional decline in univariable analysis (OR=0.84, CI [0.36 – 1.98], $p=0.86$) (Table 1S in Supplemental Data).

In this sub-group, the prevalence of frailty increased following COVID-19 hospitalization. At preadmission, there were 76 of 153 patients (49.6%) with frailty (i.e., CFS score ≥ 5). At 3-months, 101 (66.0%) were frail. Of the 101 patients with frailty at 3-month follow-up, 30 (30%) were not frail (i.e., CFS score < 5) at preadmission. Overall, the median increase in CFS scores was 1 (IQR: 0–2) between pre-admission and 3 months after discharge.

As shown in Figure 2, transitions to worse frailty states occurred in 41 patients (26.8%) between pre-admission and 3 months. Few patients transitioned to better frailty states (4,

2.6%). No change in frailty state occurred in 104 patients (67.9%) between enrollment and 3 months.

DISCUSSION

Our study showed that 3-months' functional decline occurred in one-third of patients and that the factors independently associated with functional decline are history of stroke, depressive semiology, COVID-19 complications, age and length of hospital stay. Furthermore, one half of patients experienced long term COVID-19 symptoms and 27 % worsened frailty status at 3 months.

Functional decline

In our study, 36% of patients loss of at least 1 point on Katz ADL, which is consistent with published studies. Indeed, functional decline after COVID-19 was estimated between 27% and 54 % in older patients (12,13). This occurrence varies greatly among studies populations and according time to assessment. A loss of 1 point of ADL is clinically significant with a significant impact on the patient's life and worsen the burden on the caregiver (24).

Our results highlight the importance of comorbidities as previously described (25,26). Even though comorbidity score was not independently associated with functional decline in our study, stroke and depression were positively significant which underline the importance of analyzing each comorbidity in detail and not only with a score.

Age was also associated with functional decline as it was described after an hospitalization for an acute medical problem (27,28) and after hospitalization for COVID-19 infection: in a study published by Siyi Zhu et al. with more than 400 younger patients (median age 49 y.o) (29) and in multicenter cohorts with older adults (26,30). To our knowledge, our study was the first to describe the association between acute complications of COVID-19 and functional decline which can be explained by the cumulative effect of acute medical illness on functional capacity (27). And this results can explain why several studies have found significant association between length of hospitalization for a COVID-19 infection and

functional decline (25,30) as in ours. To our knowledge, only one published study from Carrillo-Garcia et al. described factors associated with 3-months functional decline after an hospitalization for COVID-19 infection in frail older adults (12). Independent factors associated with 3-months functional decline were hospital acquired functional decline, hypoalbuminemia < 30 g/L and need for re-hospitalization. Contrary to our study, they did not find a significant link with length of stay or any comorbidity or the severity of the disease. These differences can be explained by the use of a different disability score (Barthel index instead of Katz ADL), and by differences in the inclusion criteria (age>70).

Many studies evaluate immediate functional decline at hospital discharge after COVID-19 (26,29,31). We thought it would be more relevant to evaluate functional status at distance because hospitalization itself could have caused functional or cognitive decline in context of isolation due to sanitary restriction (32). Moreover, our choice to evaluate functional status at 3 months after discharge rather than another delay seems relevant with regard to actual definition of post-COVID-19 syndrome or chronic COVID-19 : "which includes symptoms and abnormalities persisting or present beyond 12 weeks of the onset of acute COVID-19 and not attributable to alternative diagnoses" (33).

Long term symptoms

A systematic review and meta-analysis from Leon-Lopez et al. estimated that 80% of the infected patients with SARS-CoV-2 developed one or more long-term symptoms (17), which is nearly twice as much as in our study. All included studies had mean age around sixty years old and to our knowledge, there is no published study about long term symptoms in specific geriatric population. Also, it is possible that fewer symptoms were reported since it was a purely declarative collection: reporting and recall bias are recurrent, in connection with the cognitive disorders prevalent in our population. In addition, some symptoms are sometimes

not felt by patients, for example: less dyspnea may be reported because of less physical activity. Consistent with actual literature, fatigue was the most frequent long-term symptom (17). Compared to other studies, fewer patients report loss of taste and smell (5-8% versus 15-20%) (34). Recently, growing media attention is being given to the concept of “COVID-19 brain fog”, a controversial and non-specific mental syndrome after COVID-19 infection which can include various neuropsychological symptoms such as fatigue, concentration difficulties, inattention, neurocognitive disorders, memory difficulties (35). Forty percent of the patients of our study had new memory difficulties or progression of neurocognitive disorders 3 months after discharge, similar to other studies (34). Consistent with the medical literature, 30% of our patients experienced delirium in the acute phase of COVID-19 infection (36). Delirium is known to be an omen of long-term cognitive disorders, such as increased risk for future dementia or faster decline in patients with preexisting dementia (37–39).

Transition in Frailty states

Among those with frailty at follow-up, 30% were not frail before COVID-19 disease, and 27% experienced a transition to a worse frailty state. There is no other study analyzing frailty evolution after COVID-19. A large number of studies showed that frailty assessed by CFS is a prognostic tool for COVID-19 short- and mid-term mortality regardless of age and comorbidities (40–45). The concept of frailty and its different approaches describe a dynamic and intermediate state, characterized by diminished capacity to respond to stressors due to a reduced functional reserve (46,47). Acute or chronic stress and diseases, low activity level, poor nutritional status are substantial stressors that may interfere with the physiological homeostasis and thus trigger or accelerate a frailty status (46–48). Transition in frailty status was previously described after critical illness and acute diseases (22). However, results

cannot be compared due to different study setting influencing frailty results with a mean age around 60, and more organ failure in ICU studies. Besides, our study underlines the existence of a significant association between functional decline and newly acquired or worsened preexisting frailty.

Limitations

Some limitations of this study should be noted. First, it is a single-center study which reflects local geriatric care practices as in hospital admissions during these COVID-19 waves. Secondly, our study may show a loss of statistical power due to the few included patients. Third, there is an important missing data for long-terms symptoms and frailty transition. Indeed, these missing data were inherent in the design of the study and difficulties of follow-up with extremely frail patients. Due to the prevalence of cognitive disorders (50%), declarative collection of long term symptoms may lead to reporting and recall bias. Due to the constant evolution of knowledge as the pandemic progresses, our initial standardized geriatric assessment framework did not include specific questions on long term symptoms, which is partly responsible for the missing data during the follow-up. However, the assessment of the primary endpoint was possible for 190 patients out of the 198 survivors which represents only 4% of lost to follow-up.

Finally, our results showed that, unexpectedly, approximately 64% of our patients have no functional decline 3 months after their hospitalization for COVID-19. The COVID-19 disease, by its acute severity in this population (28% of deaths during hospitalization and 35% at 30 days) may select the least vulnerable patients, leading to a potential survivorship bias. Another explanation would be the presence of a scale attenuation effect: this population is composed of frail older patients with low preadmission ADL scores leading to more difficulties to demonstrate a difference. This floor effect is not specific to the Katz scale and

can also be found with other functional status scales (49,50). Finally, it can be assumed that some patients were lost to follow-up secondary to altered health status that did not allow them to go to a geriatric consultation.

This study has many strengths. In particular, the availability of disability data prior to the onset of COVID-19 (a reflection of the patient's usual functional and instrumental status) is one of the strong points of the study. Indeed, in usual practice, geriatricians are used to assess pre-admission frailty and pre-admission functional status in order to establish a personalized hospital care plan.

CONCLUSION

In our study, the COVID-19 infection was associated with a functional decline in at least one third of the survivors. A half of patients had long term symptoms and 27% worsened frailty status. Factors independently associated with functional decline were history of stroke, depressive semiology, COVID-19 complications, age and length of hospital stay. Thus, these results encourage practitioners to establish discharge personalized care plan based on a multidimensional evaluation including geriatric and frailty assessment and in parallel based on severity assessment. Furthermore, specific geriatric follow-up is needed for these patients in order to propose long term personalized care plan. It would be interesting to carry out this study in a population of older adults with a COVID-19 infection occurring after a complete vaccination schedule against SARS-Cov-2. If we know that vaccination allows a clear reduction in mortality, the transition in frailty status and loss of functional status in these COVID-19 patients are unknown.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

Prior to any data collection, the investigator presented the interest of the study and ensured an oral consent. The study was approved on 2021-01-22 by the local ethics committee, *Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé* (GNEDS), which waived the need for written consent in keeping with legislation on analyses of anonymized data. All research was performed in accordance with the ethical standards set forth in Helsinki declaration (1983).

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

No funding.

Authors' contributions

AR, ASB, SP, MLB, SLG, CM and CL participated in recruitment and examinations of patients. SP wrote the first draft of the manuscript. ASB performed the statistical analysis. SP, AR and ASB analyzed and interpreted the patients data.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We are indebted to Pamela Hublain and Carole Agasse for their assistance in patient enrollment and for their assistance in research organization.

REFERENCES

1. Roser M, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in data; <https://ourworldindata.org/coronavirus>
2. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, CMMID COVID-19 working group, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26(8):1205-11.
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):507-13.
5. 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.* 2020;323(20):2052-9.
6. Ahrenfeldt LJ, Nielsen CR, Möller S, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Burden and prevalence of risk factors for severe COVID-19 in the ageing European population – a SHARE-based analysis. *Z Gesundheitswissenschaften.* 2021;1-10.
7. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547.
8. Maltese G, Corsonello A, Di Rosa M, Soraci L, Vitale C, Corica F, et al. Frailty and COVID-19: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med.* 2020;9(7):2106.
9. Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):208.
10. El Solh A, Pineda L, Bouquin P, Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatr.* 2006;6(1):12.
11. Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(10):1603-9.
12. Carrillo-Garcia P, Garmendia-Prieto B, Cristofori G, Montoya IL, Hidalgo JJ, Feijoo MQ, et al. Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with COVID-19: observational follow-up study at 3 months. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(5):1091-4.
13. Hosoda T, Hamada S. Functional decline in hospitalized older patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):638.
14. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(5):857-62.
15. Leite VF, Rampim DB, Jorge VC, de Lima M do CC, Cezarino LG, da Rocha CN, et al. Persistent Symptoms and Disability After COVID-19 Hospitalization: Data From a Comprehensive Telerehabilitation Program. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(7):1308-16.
16. Mahase E. Covid-19: What do we know about « long covid »? *BMJ.* 2020;370:m2815.
17. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.

18. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergonzi R, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(5):633-41.
19. Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(3):351-8.
20. Leigh AE, McCall J, Burke RV, Rome R, Raines AM. Predictors of Functional Dependence After COVID-19: A Retrospective Examination Among Veterans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100(1):34-8.
21. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10270):220-32.
22. Brummel NE, Girard TD, Pandharipande PP, Thompson JL, Jarrett RT, Raman R, et al. Prevalence and Course of Frailty in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020;48(10):1419-26.
23. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J.* 2020;23(3):210-5.
24. Suijker JJ, van Rijn M, Ter Riet G, Moll van Charante EP, de Rooij SE, Buurman BM. Minimal Important Change and Minimal Detectable Change in Activities of Daily Living in Community-Living Older People. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(2):165-72.
25. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M, et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect.* 2021;83(2):237-79.
26. Welch C. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multi-centre study. *Age Ageing.* 2021;50(3):617-30.
27. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(3):251-7.
28. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR, Palmer RM, Fortinsky RH, Kresevic D, et al. Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(12):2171-9.
29. Zhu S, Gao Q, Yang L, Yang Y, Xia W, Cai X, et al. Prevalence and risk factors of disability and anxiety in a retrospective cohort of 432 survivors of Coronavirus Disease-2019 (Covid-19) from China. *PLOS ONE.* 2020;15(12):e0243883.
30. Taboada M, Cariñena A, Moreno E, Rodríguez N, Domínguez MJ, Casal A, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021;82(4):e31-3.
31. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096.
32. Manca R, De Marco M, Venneri A. The Impact of COVID-19 Infection and Enforced Prolonged Social Isolation on Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults With and Without Dementia: A Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:1086.
33. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
34. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-6.

35. Gordon MN, Heneka MT, Le Page LM, Limberger C, Morgan D, Tenner AJ, et al. Impact of COVID-19 on the Onset and Progression of Alzheimer's Disease and Related Dementias: A Roadmap for Future Research. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2021;
36. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2029540.
37. Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;72(18):1570-5.
38. Davis DHJ, Muniz-Terrera G, Keage HAD, Stephan BCM, Fleming J, Ince PG, et al. Association of Delirium With Cognitive Decline in Late Life: A Neuropathologic Study of 3 Population-Based Cohort Studies. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(3):244-51.
39. Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain.* 2012;135(9):2809-16.
40. Mahmoud M, Carmisciano L, Tagliafico L, Muzyka M, Rosa G, Signori A, et al. Patterns of Comorbidity and In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19 Infection. *Front Med.* 2021;8:726837.
41. Labenz C, Kremer WM, Schattenberg JM, Wörns M-A, Toenges G, Weinmann A, et al. Clinical Frailty Scale for risk stratification in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2020;68(6):1199-202.
42. Labenz C, Schattenberg JM, Wörns M-A, Sprinzi MF. Response: Frailty assessment in the COVID-19 pandemic. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2020;68(7):1302.
43. Reborà P, Focà E, Salvatori A, Zucchelli A, Ceravolo I, Ornago AM, et al. The effect of frailty on in-hospital and medium-term mortality of patients with COVID-19: the FRACOVID study. *Panminerva Med.* 2021;
44. Aw D, Woodrow L, Ogliairi G, Harwood R. Association of frailty with mortality in older inpatients with Covid-19: a cohort study. *Age Ageing.* 2020;49(6):915-22.
45. Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Armellini A, Botteri E, Nicosia F, et al. Beyond Chronological Age: Frailty and Multimorbidity Predict In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):e38-45.
46. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Newman A, Guralnik JM, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowl Environ SAGE KE.* 2005;2005(31):pe24.
47. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
48. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(11):2129-38.
49. WELLWOOD I, DENNIS MS, WARLOW CP. A Comparison of the Barthel Index and the OPCS Disability Instrument used to Measure Outcome after Acute Stroke. *Age Ageing.* 1995;24(1):54-7.
50. Putten JJMF van der, Hobart JC, Freeman JA, Thompson AJ. Measuring change in disability after inpatient rehabilitation: comparison of the responsiveness of the Barthel Index and the Functional Independence Measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(4):480-4.

TABLES

Table 1: Population characteristics

		COVID patients N= 318	Survivors N= 198	Dead N= 120	P value
Demographic	Male	136 (43%)	71 (36%)	65 (54%)	0.001
	Age (years)	87 (83.0-91.0)	86 (82.0-90.0)	88 (83.0-93.0)	0.024
	Nursing home	133 (42%)	76 (38%)	57 (48%)	0.110
Comorbidities	CCI	2 (1.0-4.0)	2 (1.0-3.0)	3 (2.0-4.0)	<0.001
	Chronic respiratory insufficiency	23 (7.3%)	11 (5.6%)	12 (10%)	0.140
	Stroke	68 (21%)	37 (19%)	31 (26%)	0.130
	Diabetes	57 (18%)	32 (16%)	25 (21%)	0.300
	Coronaropathy	86 (27%)	51 (26%)	35 (29%)	0.500
	Hypertension	240 (75%)	145 (73%)	95 (79%)	0.200
	Chronic kidney disease stage 4 or 5	38 (12%)	18 (9.1%)	20 (17%)	0.044
	Geriatric assessment	Pre admission ADL	4.5 (3.0-6.0)	5 (3.0- 6.0)	4.5 (2.5- 5.5)
Pre admission IADL		1 (0-3.0)	1 (0- 3.0)	1 (0- 2.0)	0.085
Pre admission CFS		5 (4-6)	5 (3- 6)	6 (4- 7)	<0.001
Cognitive disorder		151 (51%)	98 (51%)	53 (51%)	>0.900
Prior fall		147 (59%)	99 (58%)	48 (62%)	0.500
Polymedication		8 (5.0-10.0)	7 (5.0- 10.0)	8 (6.0- 11.0)	0.010
BMI (kg/m ²)		24.6 (21.1-27.9)	24.6 (21.9-28.2)	24.8 (20.0-27.0)	0.200
Depressive semiology		52 (16%)	38 (19%)	14 (12%)	0.079
Clinical features	Respiratory signs	264 (83%)	150 (76%)	114 (95%)	<0.001
	Fever	167 (53%)	106 (54%)	61 (51%)	0.700
	Delirium	95 (30%)	48 (24%)	47 (39%)	0.005
	Dehydration	115 (36%)	60 (30%)	55 (46%)	0.004
	Diarrhea	68 (21%)	49 (25%)	19 (16%)	0.060
Severity	Length of stay (day)	10 (6- 16)	11 (7- 17)	9 (5- 15)	0.079
	Length of oxygen supply (day)	4 (0- 9)	2 (0- 8)	6 (3- 10)	<0.001
	Maximal oxygen supply (L/min)	4 (0- 12)	2 (0- 4)	15 (4.2- 15)	<0.001
	SOFA score (hospital admission)	1 (0- 2)	0 (0- 1)	2 (1- 3)	<0.001
In-hospital complications	Patient with 1 complication or more	218 (80%)	133 (67%)	85 (93%)	<0.001
	Paroxysmal FA	17 (8.6%)	6 (3%)	11 (14%)	0.037
	Acute kidney failure	69 (35%)	29 (14.6%)	40 (49%)	<0.001

	Secondary infection	150 (50%)	85 (42.9%)	65 (59%)	0.021
	ARDS	29 (14%)	6 (3%)	23 (28%)	<0.001
	Thrombosis	21 (7%)	12 (6%)	9 (8.3%)	0.500
Hospital treatments	Corticosteroid drugs	160 (50%)	80 (40%)	80 (67%)	<0.001
	Oxygen supply	226 (71%)	116 (59%)	110 (92%)	<0.001
	Antibiotherapy	230 (72%)	124 (63%)	106 (88%)	<0.001
	Transfer in ICU	6 (2.2%)	2 (1.3%)	4 (3.6%)	0.200

Table 2: Outcomes at 3 months after discharge

	Survivors N= 190	No ADL decline N= 121	ADL decline N= 69	Missing values	P value
Rehabilitation center	72 (43%)	32 (31%)	40 (61%)	22	<0.001
Discharge hospital at home	86 (56%)	67 (68%)	19 (35%)	37	<0.001
Readmission	29 (23%)	15 (19%)	24 (29%)	64	0.200
Long term COVID symptoms	75 (39%)	50 (41%)	25 (36%)	37	0.860
Falls	24 (24%)	14 (21%)	10 (29%)	-	0.400
MMRC	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 2.750)	99	0.200
Median ADL decline	0 (-1.5; 0)	0 (0; 0)	-1.5 (-2.5; -1)	-	<0.001
Median IADL decline	0 (-1; 0)	0 (0; 0)	0 (-1; 0)	47	0.017
No transition in frailty status	104 (54.7%)	76 (62.8%)	28 (40.6%)	49	<0.001
Worse frailty status	41 (21.6%)	12 (9.9%)	29 (42.1%)	49	<0.001
Median CFS increase	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 2)	41	<0.001
Weight variation (%)	-1.4 (-4.3; 1.8)	-1.3 (-3.8; 2.1)	-1.5 (-4.4; 1.5)	71	0.600

Table 3: Multivariable analysis of factors associated with functional decline

	OR [95%CI]	P value
Age	1.08 (1.01, 1.16)	0.028
Male	1.23 (0.53, 2.91)	0.630
Length of stay	1.05 (1.01, 1.09)	0.025
SOFA	0.90 (0.66, 1.20)	0.480
CCI	0.95 (0.77, 1.16)	0.642
Stroke	4.57 (1.71, 13.03)	0.003
Depressive semiology	3.05 (1.24, 7.75)	0.016
Hypertension	1.51 (0.65, 3.67)	0.347
Cognitive disorder	1.97 (0.91, 4.34)	0.089
Weight	0.98 (0.96, 1.01)	0.181
Complications*	2.24 (1.05, 4.92)	0.039
Pre-admission CFS	1.06 (0.81, 1.40)	0.657

*Complications: Thrombosis or acute kidney failure with dehydration or diarrhea or secondary infection

FIGURES

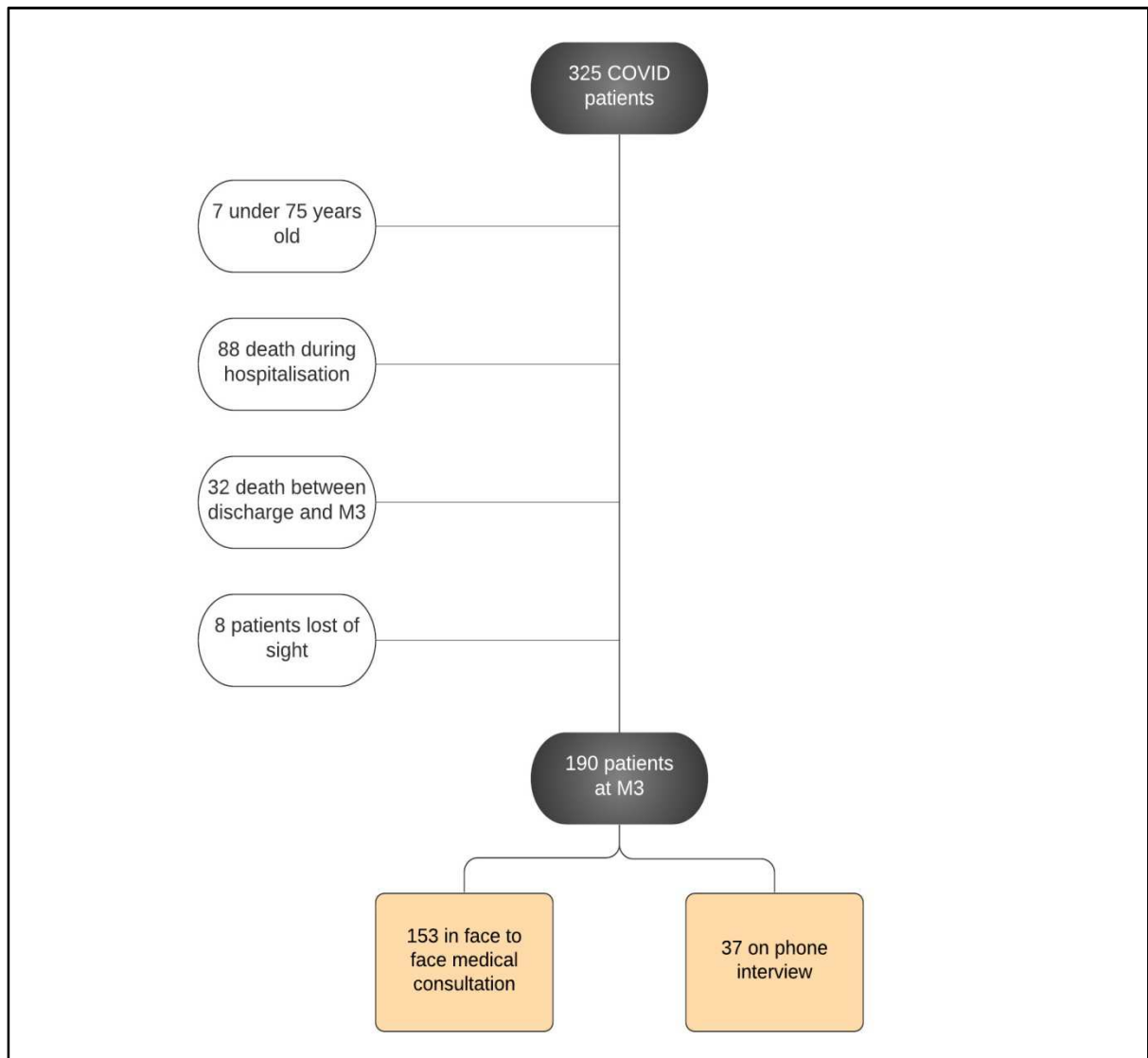
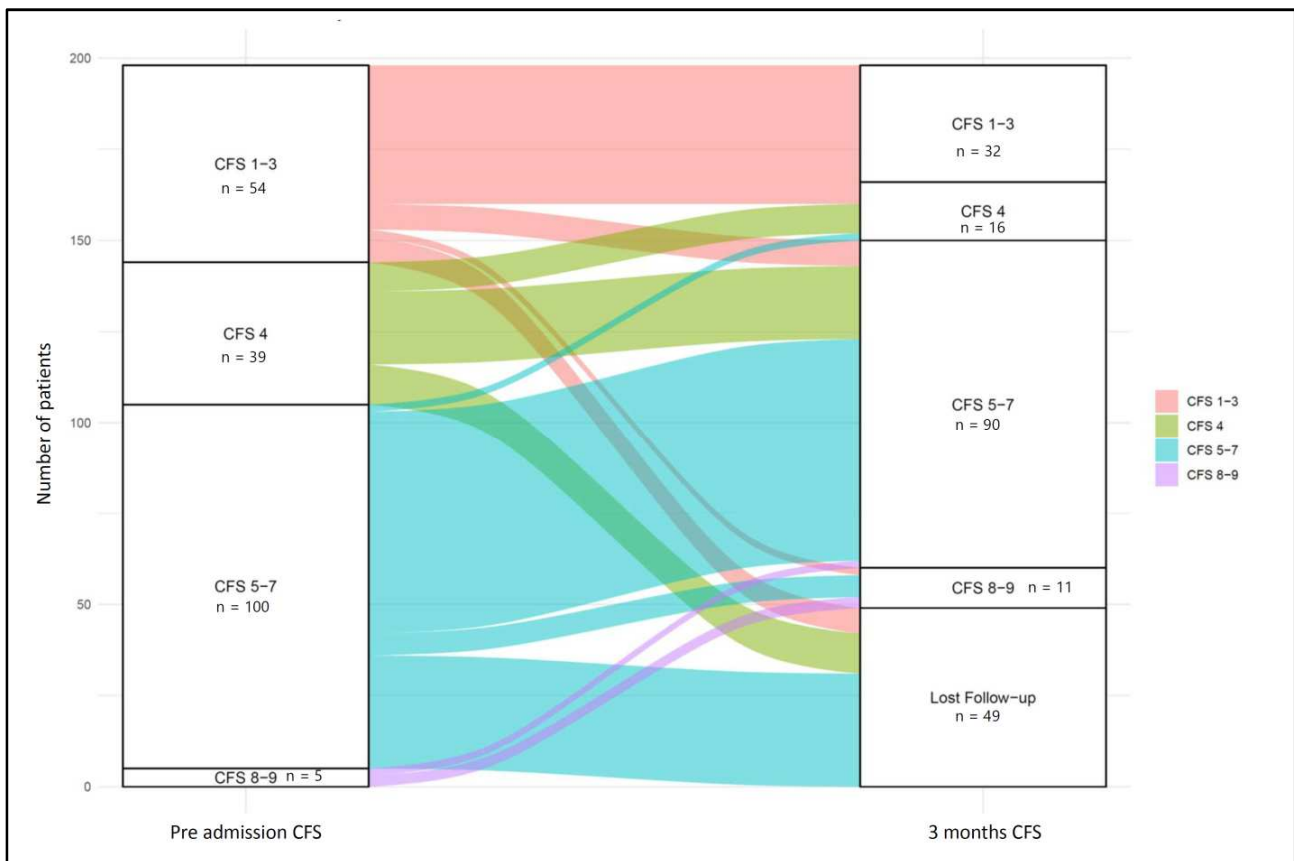


Figure 1: Flow chart of the study population

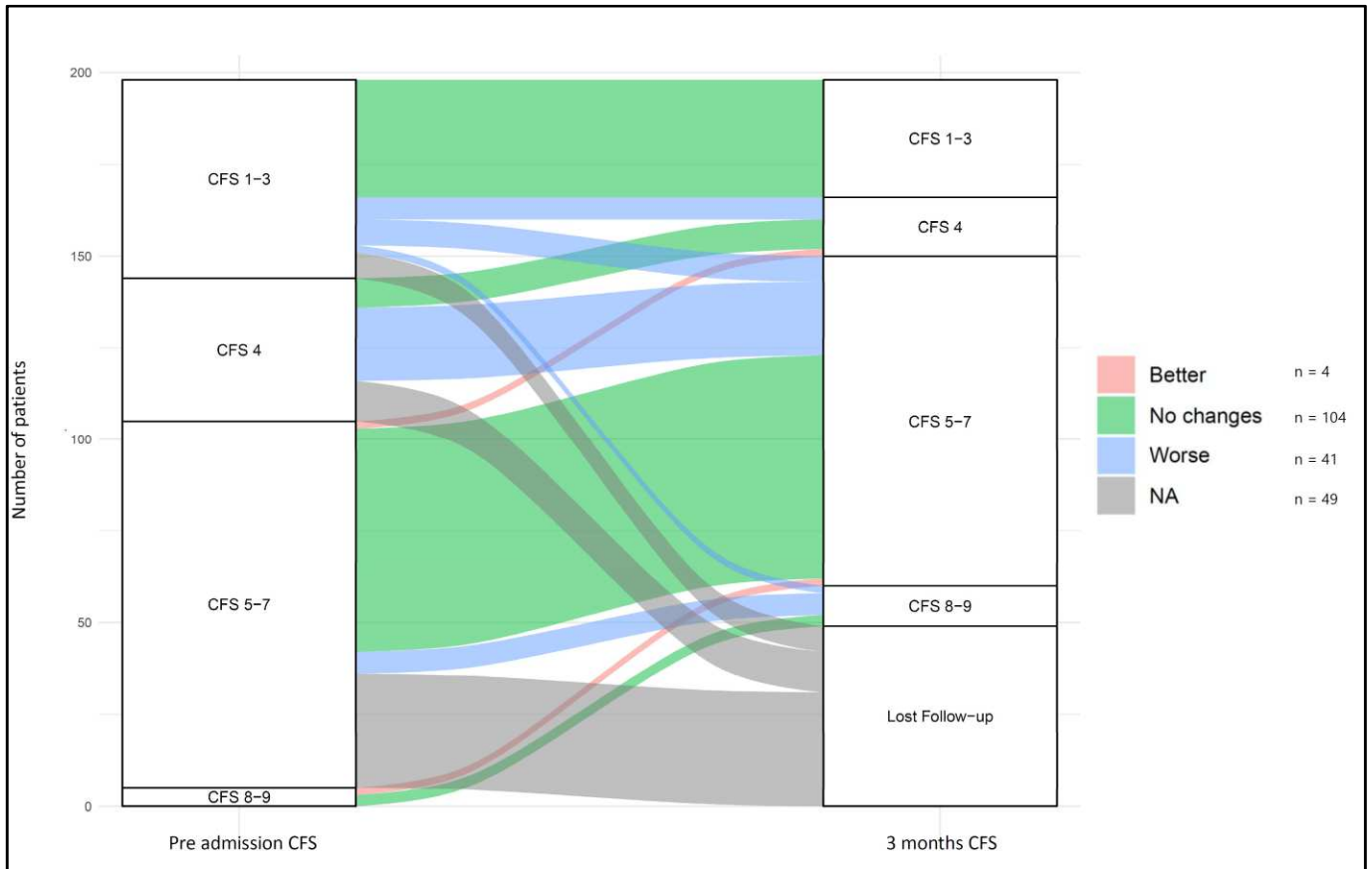
Figure 2:

Transitions between frailty states 3 months after hospitalization in older COVID-19 survivors. **A.** Changes in frailty states from baseline (i.e., in the 2 weeks before acute admission) to 3-month follow-up among survivors of COVID-19 admission are illustrated. **B.** Patients who transitioned to better, worse frailty states and patients who had no transition in frailty states are shown. CFS = Clinical Frailty Scale.

A.



B.



PERSPECTIVES

Dans notre étude, l'infection à COVID-19 était associée à un déclin fonctionnel chez au moins un tiers des survivants. La moitié des patients présentaient des symptômes à long terme et 27% ont vu leur score de fragilité s'aggraver. Les facteurs indépendamment associés au déclin fonctionnel étaient liés à la fois au "terrain" du patient, c'est à dire à ses comorbidités et syndromes gériatriques avant l'infection (âge, antécédent d'AVC, épisode dépressif caractérisé) et à certains éléments de sévérité de l'infection (présence de complications de la COVID-19, durée d'hospitalisation). Ainsi, ces résultats encouragent les praticiens à établir un plan de soins personnalisé à la sortie de l'hôpital basé sur une évaluation multidimensionnelle incluant une évaluation des comorbidités et des syndromes gériatriques et en parallèle basé sur l'évaluation de la sévérité de la maladie. De plus, un suivi gériatrique spécifique est nécessaire pour ces patients afin de proposer un plan de soin personnalisé à long terme, s'intégrant dans un projet de vie.

Il serait pertinent à l'avenir de combiner différents domaines d'évaluation gériatrique dans le suivi des patients infectés par la COVID-19 en plus des ADL et de la CFS : en particuliers les paramètres nutritionnels, cognitifs, psychologiques et de qualité de vie perçue qui ont peu été explorés chez le sujet âgé.

Enfin, la réalisation de cette étude dans une population de personnes âgées avec une infection à COVID-19 survenant après un schéma vaccinal complet contre le SARS-CoV-2 paraît nécessaire. Si l'on sait que la vaccination permet une nette réduction de la mortalité, on ne connaît pas l'évolution de la fragilité et le déclin fonctionnel chez ces patients au décours d'une infection à COVID-19.

ANNEXES

Annexe 1 : Score SOFA

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire				≤ 200	≤ 100
PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	avec Ventilation Artificielle	avec Ventilation Artificielle
Coagulation				≤ 50 10 ⁹ /mm ³	≤ 20 10 ⁹ /mm ³
Plaquettes	> 150 10 ⁹ /mm ³	≤ 150 10 ⁹ /mm ³	≤ 100 10 ⁹ /mm ³	≤ 50 10 ⁹ /mm ³	≤ 20 10 ⁹ /mm ³
Hépatique				102 - 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Bilirubine	< 20 μmol/L	20 - 32 μmol/L	33 - 101 μmol/L	102 - 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire				Dopa > 5 μg/kg/min ou Adré/Noradré ≤ 0,1 μg/kg/min	Dopa > 15 μg/kg/min ou Adré/Noradré > 0,1 μg/kg/min
Hypotension	absence	PAM < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 μg/kg/min ou Dobutamine	Dopa > 5 μg/kg/min ou Adré/Noradré ≤ 0,1 μg/kg/min	Dopa > 15 μg/kg/min ou Adré/Noradré > 0,1 μg/kg/min
Système Nerveux				6 - 9	< 6
Central Glasgow (/15)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal				300 - 440 μmol/L ou < 500 ml/jour	> 440 μmol/L ou < 200 ml/jour
Créatinine ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170 μmol/L	171 - 299 μmol/L	300 - 440 μmol/L ou < 500 ml/jour	> 440 μmol/L ou < 200 ml/jour
Total					
PAM : Pression Artérielle Moyenne ; Dopa : dopamine ; Adré : adrénaline ; Noradré : noradrénaline					





Seymour et al, Assessment of Clinical Criteria for Sepsis, JAMA, 2016

Annexe 2 : Score de Charlson modifié

Pondération	Maladie Présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
2	Diabète
	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
3	Leucémie
	Lymphome
	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Charlson et al, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, Journal of chronique disease, 1987

Annexe 3 : Clinical Frailty Scale

Score de Fragilité Clinique	
 <p>1 Très en forme - Personnes qui sont robustes, actives, énergiques et motivées. Ces personnes font de l'exercice régulièrement. Ils sont parmi les plus en forme de leur âge.</p>	 <p>7 Sévèrement fragile - Totalement dépendantes pour les soins personnels, quelle que soit la cause (physique ou cognitive). Malgré tout, elles semblent stables et n'ont pas un risque élevé de décéder (dans les prochains 6 mois).</p>
 <p>2 Bien - Personnes qui ne présentent aucun symptôme de maladie active mais sont moins en forme que la catégorie 1. Font souvent, des exercices ou sont très actives par période. (par exemple des variations saisonnières).</p>	 <p>8 Très sévèrement fragile - Totalement dépendantes, la fin de vie approche. Typiquement, elles ne pourraient pas récupérer même d'une maladie mineure/ maladie légère.</p>
 <p>3 Assez bien - Personnes dont les problèmes médicaux sont bien contrôlés, mais ne sont pas régulièrement actives au-delà de la marche quotidienne.</p>	 <p>9 En phase terminale - Approchant la fin de vie. Cette catégorie concerne les personnes ayant une espérance de vie < 6 mois, qui sinon ne sont pas fragiles de façon évidente.</p>
 <p>4 Vulnérable - Sans être dépendantes des autres pour l'aide quotidienne, souvent leurs symptômes limitent leurs activités. Une plainte fréquente est d'être ralentie et/ou d'être fatiguée pendant la journée.</p>	<p>Classification de la fragilité des personnes atteintes de démence.</p> <p>Le degré de fragilité correspond au degré de démence.</p> <p>Les symptômes courants de démence légère inclus : l'oubli des détails d'un événement récent mais le souvenir que l'événement a eu lieu, la répétition de la même question / histoire et le retrait social.</p> <p>Dans la démence modérée, la mémoire récente est très altérée, même si les personnes peuvent bien se rappeler des événements de leur vie passée. Ils peuvent faire des soins personnels avec incitation.</p> <p>Dans la démence grave, elles ne peuvent pas faire les soins personnels sans aide.</p>
 <p>5 Légèrement fragile - Personnes qui ont souvent un ralentissement plus évident, et ont besoin d'aide dans les activités d'ordre élevé de la vie quotidienne (finances, transport, grosses tâches ménagères, médicaments). Généralement, la fragilité légère empêche progressivement de faire les courses, de marcher seul dehors, de préparer les repas et de faire le ménage.</p>	
 <p>6 Modérément fragile - Personnes qui ont besoin d'aide pour toutes les activités à l'extérieur et pour l'entretien de la maison. A l'intérieur, elles ont souvent des problèmes pour monter/descendre les escaliers, ont besoin d'aide pour prendre un bain et pourraient avoir besoin d'une aide minimale (être à côté) pour s'habiller.</p>	

Rockwood et al, A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people, CMAJ, 2005

Annexe 4 : ADL de Katz

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	
Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. Progress in the development of the index of ADL. Gerontologist. 1970; 10 : 20-30.	

Katz et al, Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychological function, JAMA, 1963

Annexe 5 : IADL de Lawton

	Score
I. Activités courantes	
1. Aptitude à utiliser le téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0
2. Courses	
Fait des courses normalement	1
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0
Doit être accompagné pour faire des courses	0
Complètement incapable de faire des courses	0
3. Préparation des aliments	
Non applicable : n'a jamais préparé des repas	
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
4. Entretien ménager	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1
A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménagers	1
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0
5. Blanchisserie	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
6. Moyens de transport	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
7. Responsable à l'égard de son traitement	
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées	0
8. Aptitude à manipuler l'argent	
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent	
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Total des points « Activités courantes »	.../8

Lawton et al, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*,
Gerontologist, 1969

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PRAMPART--FAUVET

PRENOM : Simon

Titre de Thèse :

Déclin fonctionnel, COVID-long et évolution de la fragilité 3 mois après une infection à COVID-19 chez des patients âgés de plus de 75 ans -
une étude observationnelle prospective

RESUME

L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence les facteurs associés à la survenue d'un déclin fonctionnel 3 mois après une hospitalisation pour une infection à COVID-19 chez des patients de plus de 75 ans. Les principaux résultats étaient la survenue d'un déclin fonctionnel chez au moins un tiers des survivants, la survenue d'un COVID-long chez la moitié des patients et une aggravation de la fragilité chez 27% d'entre eux. Les facteurs associés au déclin fonctionnel étaient l'âge, l'antécédent d'AVC et d'épisode dépressif caractérisé, la présence de complications de la COVID-19 et la durée d'hospitalisation. Les principales perspectives de recherche qui apparaissent à l'issue de cette étude sont, tout d'abord, l'intégration d'autres paramètres de l'évaluation gériatrique multidimensionnelle dans l'étude du suivi des patients présentant l'infection à COVID-19 : en particuliers les paramètres nutritionnels, cognitifs, psychologiques et de qualité de vie perçue. De plus, la réalisation de cette étude dans une population de personnes âgées avec une infection à COVID-19 survenant après un schéma vaccinal complet contre le SARS-CoV-2 paraît nécessaire.

MOTS-CLES

COVID-19, déclin fonctionnel, fragilité, COVID-long, patients âgés.