



**HAL**  
open science

# Symptômes persistants entre 1 et 3 mois après une infection COVID-19 : étude descriptive de suivi de cohorte en soins primaires

Mélanie Achard de Leluardière, Maud Esnault

► **To cite this version:**

Mélanie Achard de Leluardière, Maud Esnault. Symptômes persistants entre 1 et 3 mois après une infection COVID-19 : étude descriptive de suivi de cohorte en soins primaires. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03824470

**HAL Id: dumas-03824470**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03824470>**

Submitted on 21 Oct 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

**SYMPTÔMES PERSISTANTS ENTRE 1 ET 3 MOIS APRÈS UNE  
INFECTION COVID-19 : ÉTUDE DESCRIPTIVE DE SUIVI DE COHORTE  
EN SOINS PRIMAIRES**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : MÉDECINE GÉNÉRALE

Par Mme Mélanie ACHARD DE LELUARDIÈRE

*[Données à caractère personnel]*

Et Mme Maud ESNAULT

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 27/09/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrick IMBERT

Membres :

M. le Dr Yoann GABOREAU

Mme le Dr Claire SORS (directrice de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

# LISTE DES ENSEIGNANTS UFR MÉDECINE GRENOBLE



Doyen de la Faculté : Pr Patrice MORAND  
ANNEE 2021-2022  
ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

| CORPS         | NOM-PRENUM                    | Discipline universitaire  |
|---------------|-------------------------------|---|
| PU-PH         | ALBALADEJO Pierre             | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                   |
| PU-PH         | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine  | Chirurgie viscérale et digestive  |
| PU-PH         | BAILLET Athan                 | Rhumatologie  |
| PU-PH         | BARONE-ROCHETTE Gilles        | Cardiologie   |
| PU-PH         | BAYAT Sam                     | Physiologie   |
| MCF Ass.MG    | BENDAMENE Farouk              | Médecine Générale   |
| PU-PH         | BENHAMOU Pierre-Yves          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                          |
| PU-PH         | BERGER François               | Biologie cellulaire   |
| MCU-PH        | BETRY Cécile                  | Nutrition   |
| MCU-PH        | BIDART-COUTTON Marie          | Biologie cellulaire   |
| PU-PH         | BIOULAC-ROGIER Stéphanie      | Pédopsychiatrie ; addictologie  |
| PU-PH         | BLAISE Sophie                 | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire                                |
| PR Ass. Méd.  | BOILLOT Bernard               | Urologie  |
| MCU-PH        | BOISSET Sandrine              | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                            |
| PU-PH         | BONAZ Bruno                   | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                            |
| PU-PH         | BONNETERRE Vincent            | Médecine et santé au travail  |
| PU-PH         | BOREL Anne-Laure              | Nutrition   |
| PU-PH         | BOSSON Jean-Luc               | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication   |
| MCU-PH        | BOTTARI Serge                 | Biologie cellulaire   |
| PR Ass.MG     | BOUCHAUD Jacques              | Médecine Générale   |
| PU-PH         | BOUGEROL Thierry              | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH         | BOUILLET Laurence             | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| MCU-PH        | BOUSSAT Bastien               | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                         |
| PU-PH         | BOUZAT Pierre                 | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                   |
| PU-PH émérite | BRAMBILLA Christian           | Pneumologie   |
| PU-PH émérite | BRAMBILLA Elisabeth           | Anatomie et cytologie pathologiques                                       |
| MCU-PH        | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH         | BRICAULT Ivan                 | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH         | BRICHON Pierre-Yves           | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                  |
| MCU-PH        | BRIOT Raphaël                 | Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie                       |
| PU-PH émérite | CAHN Jean-Yves                | Hématologie   |
| PU-PH émérite | CARPENTIER Patrick            | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire                                 |
| PR Ass.MG     | CARRILLO Yannick              | Médecine Générale   |
| MCU-PH        | CASPAR Yvan                   | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                            |
| PU-PH         | CESBRON Jean-Yves             | Immunologie   |
| PU-PH         | CHABARDES Stephan             | Neurochirurgie  |
| PU-PH         | CHABRE Olivier                | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                          |
| PU-PH         | CHAFFANJON Philippe           | Anatomie  |
| MCF Ass.MG    | CHAMBOREDON Benoît            | Médecine Générale   |
| PU-PH         | CHARLES Julie                 | Dermato-vénérologie   |
| MCF Ass.MG    | CHAUVET Marion                | Médecine Générale   |
| PU-PH         | CHAVANON Olivier              | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                  |

| CORPS         | NOM-PRENOM           | Discipline universitaire   |
|---------------|----------------------|--|
| PU-PH         | CHIQUET Christophe   | Ophthalmologie   |
| PU-PH         | CHIRICA Mircea       | Chirurgie viscérale et digestive   |
| PU-PH         | CINQUIN Philippe     | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication            |
| MCU-PH        | CLAVARINO Giovanna   | Immunologie  |
| MCU-PH        | CLIN CHERPEC Rita    | Nutrition  |
| PU-PH         | COHEN Olivier        | Histologie, embryologie et cytogénétique   |
| PU-PH         | COSTENTIN Charlotte  | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                     |
| PU-PH         | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile  |
| PU-PH         | COUTTON Charles      | Génétique  |
| PU-PH         | COUTURIER Pascal     | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie          |
| PU-PH         | CRACOWSKI Jean-Luc   | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                 |
| PU-PH         | DEBATY Guillaume     | Médecine d'Urgence   |
| PU-PH         | DEBILLON Thierry     | Pédiatrie  |
| PU-PH         | DECAENS Thomas       | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                     |
| PR Ass. Méd.  | DEFAYE Pascal        | Cardiologie  |
| PU-PH         | DEGANO Bruno         | Pneumologie ; addictologie   |
| PU-PH         | DEMATTEIS Maurice    | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                 |
| PU-PH émérite | DEMONGEOT Jacques    | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication            |
| MCU-PH        | DERANSART Colin      | Physiologie  |
| PU-PH         | DESCOTES Jean-Luc    | Urologie   |
| PU-PH         | DETANTE Olivier      | Neurologie   |
| MCU-PH        | DIETERICH Klaus      | Génétique  |
| MCU-PH        | DOUTRELEAU Stéphane  | Physiologie  |
| PU-PH         | EPAULARD Olivier     | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales  |
| PU-PH         | ESTEVE François      | Biophysique et médecine nucléaire  |
| MCU-PH        | EYSSERIC Hélène      | Médecine légale et droit de la santé   |
| PU-PH émérite | FAGRET Daniel        | Biophysique et médecine nucléaire  |
| PU-PH         | FAUCHERON Jean-Luc   | Chirurgie viscérale et digestive   |
| MCU-PH        | FAURE Julien         | Biochimie et biologie moléculaire  |
| PU-PH         | FERRETTI Gilbert     | Radiologie et imagerie médicale  |
| PU-PH         | FONTAINE Éric        | Nutrition  |
| PU-PH         | FRANCOIS Patrice     | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                  |
| MCU-MG        | GABOREAU Yoann       | Médecine Générale  |
| PU-PH         | GARBAN Frédéric      | Hématologie ; Transfusion  |
| PU-PH         | GAUDIN Philippe      | Rhumatologie   |
| PU-PH         | GAVAZZI Gaétan       | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie          |
| PU-PH         | GAY Emmanuel         | Neurochirurgie   |
| MCU-PH        | GIAI Joris           | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication            |
| MCU-PH        | GILLOIS Pierre       | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication            |
| PU-PH         | GIOT Jean-Philippe   | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie                    |
| MCU-PH        | GRAND Sylvie         | Radiologie et imagerie médicale  |
| PU-PH émérite | GRIFFET Jacques      | Chirurgie infantile  |
| PU-PH         | HAINAUT Pierre       | Biochimie et biologie moléculaire  |
| PU-PH émérite | HALIMI Serge         | Nutrition  |
| PU-PH         | HENNEBICQ Sylviane   | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PU-PH         | HOFFMANN Pascale     | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                     |

| CORPS         | NOM-PRENOM                           | Discipline universitaire  |
|---------------|--------------------------------------|---|
| PU-PH émérite | HOMMEL Marc                          | Neurologie  |
| PU-MG         | IMBERT Patrick                       | Médecine Générale   |
| PU-PH émérite | JOUK Pierre-Simon                    | Génétique   |
| PU-PH         | KAHANE Philippe                      | Physiologie   |
| MCU-PH        | KASTLER Adrian                       | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH         | KRAINIK Alexandre                    | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH         | LABARERE José                        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| MCU-PH        | LABLANCHE Sandrine                   | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH         | LANDELLE Caroline                    | Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière                        |
| PU-PH         | LANTUEJOL Sylvie                     | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| PR Ass. Méd.  | LARAMAS Mathieu                      | Cancérologie ; radiothérapie  |
| MCU-PH        | LARDY Bernard                        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU-PH        | LE GOUELLEC LE PISSART Audrey        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH         | LECCIA Marie-Thérèse                 | Dermato-vénérologie   |
| PR Ass.MG     | LEDoux Jean-Nicolas                  | Médecine Générale   |
| PU-PH émérite | LETOUBLON Christian                  | Chirurgie viscérale et digestive  |
| PU-PH         | LEVY Patrick                         | Physiologie   |
| PU-PH         | LONG Jean-Alexandre                  | Urologie  |
| MCU-PH        | LUPO Julien                          | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                          |
| PU-PH         | MAITRE Anne                          | Médecine et santé au travail  |
| MCU-PH        | MARLU Raphaël                        | Hématologie ; Transfusion   |
| PR Ass. Méd.  | MATHIEU Nicolas                      | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| MCU-PH        | MAUBON Danièle                       | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH         | MAURIN Max                           | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                          |
| MCU-PH        | MC LEER Anne                         | Histologie, embryologie et cytogénétique                                |
| PR Ass. Méd   | MICHY Thiery                         | Gynécologie-obstétrique   |
| MCU-PH        | MONDET Julie                         | Histologie, embryologie et cytogénétique                                |
| PU-PH         | MORAND Patrice                       | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                          |
| PU-PH         | MOREAU-GAUDRY Alexandre              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH         | MORO Elena                           | Neurologie  |
| PU-PH         | MORO-SIBILOT Denis                   | Pneumologie ; addictologie  |
| MCU-PH        | MORTAMET Guillaume                   | Pédiatrie   |
| PU-PH         | MOUSSEAU Mireille                    | Cancérologie ; radiothérapie  |
| PU-PH émérite | MOUTET François                      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie         |
| MCF Ass.MG    | ODDOU Christel                       | Médecine Générale   |
| PR Ass. Méd.  | ORMEZANO Olivier                     | Cardiologie   |
| MCU-PH        | PACLET Marie-Hélène                  | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH         | PAILHE Régis                         | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH         | PALOMBI Olivier                      | Anatomie  |
| PU-PH         | PARK Sophie                          | Hématologie ; Transfusion   |
| PR Ass.MG     | PAUMIER-DESBRIERES Françoise         | Médecine Générale   |
| PU-PH         | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                 |
| MCU-PH        | PAYSANT François                     | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| MCU-PH        | PELLETIER Laurent                    | Biologie cellulaire   |
| PU-PH         | PELLOUX Hervé                        | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH         | PEPIN Jean-Louis                     | Physiologie   |



| CORPS          | NOM-PRENOM                   | Discipline universitaire   |
|----------------|------------------------------|--|
| PU-PH          | PERARD DUMESTRE Chantal      | Immunologie  |
| PU-PH          | PERENNOU Dominique           | Médecine physique et de réadaptation   |
| PU-PH          | PERNOD Gilles                | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire   |
| MCF            | PINSAULT Nicolas             | Sciences de la rééducation et de réadaptation                                      |
| PU-PH          | PIOLAT Christian             | Chirurgie infantile  |
| PU-PH          | PISON Christophe             | Pneumologie ; Addictologie   |
| PU-PH          | PLANTAZ Dominique            | Pédiatrie  |
| PU-PH          | POIGNARD Pascal              | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                                     |
| PU-PH émérite  | POLACK Benoît                | Hématologie ; Transfusion  |
| PU-PH          | POLOSAN Mircea               | Psychiatrie d'adultes ; Addictologie   |
| PU-PH émérite  | RAMBEAUD Jean-Jacques        | Urologie   |
| PU-PH          | RAY Pierre                   | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PR Ass. Méd.   | RECHE Fabian                 | Chirurgie viscérale et digestive   |
| MCU-PH         | RENDU John                   | Biochimie et biologie moléculaire  |
| MCU-PH émérite | RIALLE Vincent               | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication            |
| PU-PH          | RIETHMULLER Didier           | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                     |
| PU-PH          | RIGHINI Christian            | Oto-rhino-laryngologie   |
| PU-PH émérite  | ROMANET Jean Paul            | Ophthalmologie   |
| PU-PH          | ROSTAING Lionel              | Néphrologie  |
| PU-PH          | ROUSTIT Matthieu             | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                 |
| MCU-PH         | ROUX-BUISSON Nathalie        | Biochimie et biologie moléculaire  |
| PR Ass.MG      | ROYER DE VERICOURT Guillaume | Médecine Générale  |
| PU-PH émérite  | SARAGAGLIA Dominique         | Chirurgie orthopédique et traumatologie  |
| MCU-PH         | SATRE Véronique              | Génétique  |
| PU-PH          | SAUDOU Frédéric              | Biologie cellulaire  |
| PU-PH          | SCHMERBER Sébastien          | Oto-rhino-laryngologie   |
| PU-PH          | SCHWEBEL Carole              | Médecine intensive-réanimation   |
| PU-PH          | SCOLAN Virginie              | Médecine légale et droit de la santé   |
| PU-PH          | SEIGNEURIN Arnaud            | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                  |
| PU-PH          | SPEAR Rafaëlle               | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire   |
| PU-PH émérite  | STAHL Jean-Paul              | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales  |
| PU-PH          | STANKE Françoise             | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                 |
| MCU-PH         | STASIA Marie-José            | Biochimie et biologie moléculaire  |
| PU-PH          | STURM Nathalie               | Anatomie et cytologie pathologiques  |
| PU-PH          | TAMISIER Renaud              | Physiologie  |
| PU-PH          | TERZI Nicolas                | Médecine intensive-réanimation   |
| PU-PH          | THEVENON Julien              | Génétique  |
| PU-PH          | TOFFART Anne-Claire          | Pneumologie ; Addictologie   |
| PU-PH          | TONETTI Jérôme               | Chirurgie orthopédique et traumatologie  |
| PU-PH          | TOUSSAINT Bertrand           | Biochimie et biologie moléculaire  |
| PU-PH          | VALMARY-DEGANO Séverine      | Anatomie et cytologie pathologiques  |
| PU-PH          | VANZETTO Gérald              | Cardiologie  |
| PU-PH          | VUILLEZ Jean-Philippe        | Biophysique et médecine nucléaire  |
| PU-PH          | WEIL Georges                 | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                  |
| PU-PH          | ZAOUI Philippe               | Néphrologie  |
| PU-PH émérite  | ZARSKI Jean-Pierre           | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                     |

***“ Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.”***

*Louis Pasteur*



# REMERCIEMENTS

---

## Remerciements communs

**Au Professeur Patrick Imbert**, merci de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous avez porté à notre sujet.

**Au Docteur Yoann Gaboreau**, merci d'avoir été avec Claire à l'origine de ce projet et d'avoir accepté de juger notre travail.

**Au Docteur Claire Sors**, merci d'avoir initié l'étude PROCOSECO en début de pandémie, d'y avoir cru, et de nous avoir intégrées dans ce projet. Merci pour ton soutien, ta rigueur, tes précieux conseils, et ta réactivité pour nous guider tout au long de ce travail de thèse.

**A Claire Mauger, Nathan Thollot, Fiona Belabbas, Sadia Bouaouli, Bastien Calmels, Arthur Marnier, Pauline Belingheri, Charlène Zaza et Pauline Laugier**, merci pour ce travail ensemble sur ce projet.

**A Acer 1 & Acer 2**, merci d'avoir malgré vos prodromes (toujours plus présents et inquiétants), tenu jusqu'au bout de l'écriture de notre manuscrit !

**Au laboratoire TIMC, en particulier à Hugo Terrisse**, merci pour l'énergie consacrée à l'analyse statistique de nos données.

**A Tristan**, merci pour ton aide précieuse pour la mise en page de notre thèse.

**A Jeanne**, merci d'avoir pris le temps de relire notre résumé in english.

**Aux médecins investigateurs et aux patients**, merci d'avoir accepté de participer à cette étude.

## **Remerciements de Maud**

**A Mélanie**, ma co-thésarde en or, merci d'avoir partagé cette aventure qu'est la thèse avec moi. Merci pour ton optimisme et ta zénitude ! Nous avons été, je pense, bien complémentaires (surtout au niveau de nos compétences informatiques !). Tu mérites tout le meilleur pour la suite !

**A mes parents et à mes sœurs chéries**, enfin ça y est ! Merci de m'avoir toujours soutenue, et accompagnée au cours de ces longues années d'études !

**Merci à mes oncles et tantes**, d'avoir passé tout ce temps à m'aider à réviser pour le concours de PACES, et encouragé tout au long de ces années.

**Merci à mes amis**, à tous ces moments passés ensemble.

**A Tristan**, merci pour ton aide pour cette thèse, mais surtout pour ta patience et ton amour.

**A ma belle-famille**, merci de m'avoir accueillie parmi vous depuis de nombreuses années maintenant. Merci pour votre soutien dans chacun de nos projets.

**Aux médecins** que j'ai rencontrés tout au long de mon cursus, merci de m'avoir partagé vos expériences et transmis votre passion du métier.

## Remerciements de Mélanie

**A ma chère co-thésarde Maud** pour ce travail réalisé ensemble. Merci d'avoir osé t'engager sur le joyeux chemin de la thèse avec moi. Nous nous sommes bien trouvées. Merci pour ta rigueur dans l'écriture, ton implication, ta patience et pour tous les bons moments et repas partagés autour de ce travail. L'aventure ne fait que commencer, bon vol à toi !

**A ma famille**, mes parents, pour leur amour, leur regard et leur soutien indéfectible tout au long de ces études. Sans vous, je ne serais pas là. Merci !!! Mon frère et ses mots, résonnant pour moi dans les difficultés « *tu as de la chance !* » N'oublions jamais de régulièrement nous rappeler mutuellement cette chance. Mes sœurs, pour leur joie, leur dynamisme et leurs exemples, merci d'être là. A mon grand-père Joseph qui m'a appelée Docteur bien avant l'heure.

**A mes amis**, mes compagnons de route, de voyage, de randonnées, ou du quotidien. « *Faites votre bonheur de tout, même de l'imprévu. La Vie est un Voyage* »

**A mes co-externes des premières heures, mes co-internes, à tous les soignants** avec qui j'ai travaillée, merci pour nos discussions, nos partages et nos aventures. **A mes anciens chefs et maîtres de stage, à tous les médecins** qui m'ont marquée par leur parcours, leur bienveillance et leur façon d'être, à tous ceux qui m'ont permis de me construire pour être là aujourd'hui.

**Aux patients** pour leur confiance.

# TABLE DES MATIÈRES

---

|  |    |
|--|----|
| LISTE DES ENSEIGNANTS UFR MÉDECINE GRENOBLE                                | 2  |
| REMERCIEMENTS  | 7  |
| Remerciements communs  | 7  |
| Remerciements de Maud  | 8  |
| Remerciements de Mélanie   | 9  |
| TABLE DES MATIÈRES   | 10 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS  | 12 |
| TABLEAUX   | 13 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS   | 14 |
| RESUMÉ   | 15 |
| INTRODUCTION   | 16 |
| MATÉRIEL ET MÉTHODE  | 21 |
| Schéma de l'étude et population  | 21 |
| Données recueillies  | 22 |
| Méthodes d'analyses statistiques   | 25 |
| 1- Gestion initiale des données manquantes                                 | 25 |
| 2- Gestion des échéances de suivi  | 25 |
| 3- Analyses descriptives   | 26 |
| 4- Modèles statistiques  | 26 |
| Objectifs de l'étude   | 28 |
| Aspects réglementaires   | 28 |
| RÉSULTATS  | 29 |
| Population de l'étude  | 29 |
| Caractéristiques des patients inclus                                       | 30 |
| Comorbidités des patients inclus   | 31 |
| Prévalences des symptômes persistants                                      | 33 |
| Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 1 et 3 mois | 33 |
| Tableaux cliniques persistants   | 35 |
| 1- Asthénie  | 35 |
| 2- Dyspnée d'effort  | 36 |
| 3- Anosmie   | 37 |
| 4- Dysgueusie  | 38 |
| 5- Autres symptômes persistants  | 38 |

|   |    |
|---|----|
| Facteurs de risques associés à la persistance de symptômes à 3 mois | 41 |
| 1- Analyse univariée  | 41 |
| 2- Analyses multivariées  | 41 |
| DISCUSSION  | 43 |
| Rappel des principaux résultats                                     | 43 |
| Forces et limites de l'étude  | 43 |
| Comparaison avec les données de la littérature                      | 44 |
| Perspectives de travail   | 49 |
| CONCLUSION  | 51 |
| BIBLIOGRAPHIE   | 53 |
| ANNEXES   | 56 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE  | 61 |
| ABSTRACT  | 62 |
| RÉSUMÉ  | 63 |

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 – Diagramme de flux.....  | 29 |
| Figure 2 – Fréquence des patients présentant au moins deux symptômes entre 1 et 3 mois.....      | 33 |
| Figure 3 – Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 1 mois.....            | 34 |
| Figure 4 – Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 3 mois.....            | 35 |
| Figure 5 – Fréquence des patients présentant une asthénie persistante à 1 et 3 mois.....         | 36 |
| Figure 6 – Fréquence des patients présentant une dyspnée d'effort persistante à 1 et 3 mois..... | 36 |
| Figure 7 – Fréquence des patients présentant une anosmie persistante à 1 et 3 mois.....          | 37 |
| Figure 8 – Fréquence des patients présentant une dysgueusie persistante à 1 et 3 mois.....       | 38 |



# TABLEAUX

---

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 - Symptômes rapportés par le médecin et par le patient : correspondance et regroupements de symptômes.....               | 23 |
| Tableau 2 - Caractéristiques de la population recrutée (données quantitatives).....  | 30 |
| Tableau 3 - Caractéristiques de la population recrutée (données qualitatives).....   | 30 |
| Tableau 4 - Comorbidités de la population recrutée.....  | 31 |
| Tableau 5 - Symptômes persistants à 1 et 3 mois du début de l'infection.....   | 40 |
| Tableau 6 - Analyses uni et multivariée d'identification des facteurs de risque associés à des symptômes persistants à 3 mois..... | 42 |

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

- AEG : Altération de l'état général
- ARN messenger : Acide ribonucléique messenger
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- COVID-19 : *Coronavirus disease 2019* / infection à Coronavirus 2019
- EBV : Epstein Barr Virus
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension artérielle
- IC : Intervalle de confiance
- IMC : Indice de masse corporelle
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- MERS-CoV : *Middle East respiratory syndrome related to Coronavirus 1*  
Syndrome respiratoire du Moyen-Orient dû au Coronavirus
- NYHA : *New York Heart Association*
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OR : Odds Ratio
- SARS-CoV-1 : *Severe Acute Respiratory Syndrome related to Coronavirus 1*  
Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus type 1
- SARS-CoV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome related to Coronavirus 2*  
Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus type 2
- T3 : 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# RESUMÉ

---

## **SYMPTÔMES PERSISTANTS ENTRE 1 ET 3 MOIS APRÈS UNE INFECTION COVID-19 : ETUDE DESCRIPTIVE DE SUIVI DE COHORTE EN SOINS PRIMAIRES**

**Contexte :** Rapidement après les débuts de la pandémie à SARS-CoV-2, des symptômes persistants après la phase aiguë de la maladie ont été constatés. Ces manifestations multiples et fluctuantes regroupées sous le terme de “COVID long” sont encore source de nombreuses interrogations. La majorité des patients atteints de COVID-19 sont pris en charge en soins primaires, alors que la plupart des études décrivant les symptômes prolongés ont été menées en milieu hospitalier.

**Objectifs :** L’objectif principal de cette étude était de décrire la prévalence et les présentations cliniques persistantes à 1 et 3 mois après une infection supposée ou confirmée à COVID-19 chez des patients recrutés en soins primaires. L’objectif secondaire était d’identifier les facteurs de risque associés à la persistance de symptômes à 3 mois.

**Méthodes :** Une étude descriptive de suivi de cohorte (PROCOSECO) a été réalisée en soins primaires auprès de patients présentant une infection supposée ou confirmée à COVID-19. Les données étaient recueillies en phase aiguë, à 1 mois et à 3 mois du début de l’infection. Un double recueil de données était réalisé par un auto-questionnaire patient et un questionnaire complété par le médecin. Les données concernant les symptômes présents ou les symptômes antérieurs (si le patient était inclus a posteriori dans l’étude), ainsi que les parcours de soins, étaient recueillies. Les caractéristiques du patient dont ses antécédents médico-chirurgicaux étaient également détaillées. L’analyse a été descriptive puis multivariée par modèle logistique.

**Résultats :** 368 patients ont été inclus entre le mois d’août 2020 et le mois de juillet 2021. 118 patients (32.1 %) présentaient au moins 2 symptômes persistants à 1 mois. 89 patients (24.2 %) présentaient au moins 2 symptômes persistants à 3 mois. Les symptômes persistants les plus fréquemment observés étaient l’asthénie (23.6 % à 1 mois, 19 % à 3 mois), la dyspnée d’effort (17.7 % à 1 mois, 13 % à 3 mois), l’anosmie (16 % à 1 mois et 11.1 % à 3 mois) et la dysgueusie (14.4 % à 1 mois et 9.8 % à 3 mois). Les facteurs associés à la persistance de symptômes à 3 mois étaient la présence de dyspnée à la phase initiale de l’infection, le sexe féminin, l’âge élevé, la présence d’un grand nombre de symptômes en phase aiguë et une infection par le variant natif.

**Conclusion :** Cette étude montre une prévalence importante de symptômes persistants à 1 et 3 mois d’une infection à COVID-19, dans une cohorte dont la force est son recrutement en soins primaires. Les données de la littérature montrent une hétérogénéité de la prévalence des symptômes persistants après une infection à SARS-CoV-2. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les déterminants de la persistance de symptômes et ouvrir des pistes thérapeutiques.

**Mots-clés :** symptômes persistants, SARS-CoV-2, COVID long, étude descriptive, suivi de cohorte, soins primaires.

# INTRODUCTION

---

La maladie à coronavirus 19 (COVID-19), a été découverte dans la ville de Wuhan en Chine dans un contexte d'épidémie à pneumonie atypique émergente fin décembre 2019. L'agent infectieux responsable, le *Severe Acute Respiratory Syndrome related to Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a été identifié très rapidement, moins d'un mois après les premiers cas déclarés de la maladie. Il s'agit d'un virus zoonotique à ARN enveloppé appartenant à la famille des coronavirus (CoV), terme en lien avec la structure en forme de couronne de ses protéines de surface. Le SARS-CoV-2 n'est pas le premier coronavirus humain émergent impliqué dans des infections respiratoires sévères et des atteintes multi-organes. En effet le *Severe Acute Respiratory Syndrome Related to Coronavirus 1* (SARS-CoV-1) et le *Middle East respiratory syndrome related to Coronavirus* (MERS-CoV) ont été responsables d'épidémies préoccupantes successivement en 2002 et 2012 (1) .

Le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé à travers la planète, obligeant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à déclarer l'état de pandémie le 11 mars 2020.

Après presque 3 ans de pandémie, l'OMS a recensé 601 189 435 cas confirmés à COVID-19 dont 6 475 346 décès (2). Ces chiffres sont largement sous-estimés du fait de la difficulté à dépister les cas et à recenser avec précision les décès attribuables au COVID-19 dans de nombreux pays. Une étude publiée en mars 2022 dans la revue scientifique médicale *The Lancet* évoque ainsi un bilan de plus de 18 200 000 décès imputables directement à l'infection COVID-19 de début janvier 2020 à fin décembre 2021 (3). Par ailleurs, le nombre de victimes collatérales du COVID-19 lié à l'inaccessibilité ou au retard d'accès aux soins (décompensation de pathologie aiguë ou chronique), aux difficultés socio-économiques engendrées (isolement avec rupture

des liens sociaux, augmentation des violences, perte d'emploi et de revenu...) est important et difficile à estimer.

La maladie à coronavirus 19 s'exprime par une pluralité de symptômes dont la durée et le degré de sévérité sont variables. A la phase aiguë de l'infection, les symptômes sont à prédominance ORL et pulmonaire tels que la rhinorrhée, l'agueusie, l'anosmie, l'odynophagie, la dyspnée, la toux et la bronchorrhée. Des manifestations extra-respiratoires sont également décrites, principalement, la fièvre, l'asthénie, les céphalées, les myalgies, la diarrhée, les vertiges, et les troubles de la concentration. La majorité des patients présente une forme bénigne, 15 à 30 % des patients infectés sont asymptomatiques tandis qu'une faible proportion de patients, estimée à 0,1 à 1 %, développe une forme grave nécessitant une hospitalisation (1).

Depuis les débuts de la pandémie, des symptômes persistants après la phase initiale de l'infection ont été rapidement rapportés par les patients.

Des manifestations prolongées, regroupées sous le terme de syndrome post-infectieux, ont déjà été décrites dans de nombreuses infections virales et bactériennes notamment dans les épidémies de SARS-CoV-1 et de MERS-CoV. A un an d'une infection à SARS-CoV-1, 18 % des patients présentaient encore une dyspnée et une asthénie entraînant une diminution de leur qualité de vie. Un syndrome de fatigue chronique a été décrit chez 48 % des survivants à un an d'une infection à MERS-CoV (4).

Selon une étude publiée dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) en octobre 2021, 10 à 20 % des patients atteints de COVID-19 ont signalé des symptômes prolongés après la phase aiguë, y compris après une forme légère de l'infection (5). Au Royaume-Uni, selon *The Office for National Statistics*, environ deux millions de personnes ont décrit des symptômes persistant plus de 4 semaines après la phase aiguë de l'infection. Parmi eux, 71 % (1,4 million de personnes) ont déclaré

souffrir d'un important retentissement sur leurs activités de la vie quotidienne (6). Plus récemment, l'enquête réalisée par Santé Publique France de mars à avril 2022 estime à 2,06 millions le nombre de personnes majeures atteintes de symptômes prolongés après une infection à COVID-19 en France métropolitaine (7).

L'appellation "symptômes prolongés suite à une infection à COVID-19" a évolué au cours du temps avec l'avancée progressive des données de la science. De nombreux termes, "COVID long", "COVID au long cours", "COVID persistant", "symptômes prolongés du COVID" caractérisant les symptômes persistants post COVID-19 ont été proposés par des associations de patients ainsi que des organisations et sociétés savantes, telles que l'OMS, le *Center for Disease Control* (CDC) et le *National Institute for health and Care Excellence* (NICE).

En France, en février 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) retient trois critères majeurs pour affirmer ce diagnostic : un épisode initial symptomatique de COVID-19 (confirmé ou probable), la persistance d'un symptôme au-delà de 4 semaines, et l'absence d'autre diagnostic sans lien connu avec le COVID-19 (8).

L'OMS a proposé en octobre 2021, une définition de l'affection post COVID-19 par méthode Delphi. Cette définition inclut tout patient ayant présenté une infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, présentant des symptômes persistants à plus de 3 mois après l'apparition du COVID-19, qui durent depuis au moins 2 mois et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic. Les symptômes peuvent être d'apparition nouvelle après un rétablissement initial à la suite d'un épisode de COVID-19 aigu, ou persister depuis la maladie initiale. Les symptômes peuvent également fluctuer ou récidiver au fil du temps. Il n'y a pas de nombre minimal de symptômes requis, ceux-ci peuvent concerner différents systèmes d'organes ou constituer des clusters de signes cliniques dans un même système d'organes (9).



Par ailleurs, le *National Institute for health and Care Excellence* (NICE), décrit 3 phases successives de l'infection COVID-19 au cours du temps (10). Tout d'abord, les quatre premières semaines de l'infection correspondent à la phase aiguë du COVID-19 (*acute COVID-19*). Puis le terme COVID-19 subaigu (*ongoing symptomatic COVID-19*) caractérise les symptômes persistants entre 4 et 12 semaines après le début de l'infection. Enfin, le syndrome post COVID-19 (*post COVID-19 syndrome*) inclut les symptômes se poursuivant pendant plus de 12 semaines et n'étant pas expliqués par un autre diagnostic. Il se présente généralement sous la forme de groupes de symptômes pouvant se chevaucher, fluctuer et évoluer au cours du temps et pouvant affecter divers systèmes d'organes.

Le terme "COVID long" (ou syndrome post COVID-19), crée par les associations de patients, et désormais couramment utilisé dans la littérature scientifique, décrit les symptômes prolongés du COVID-19, regroupant à la fois le COVID-19 subaigu (de 4 à 12 semaines) et le syndrome post COVID-19 (12 semaines ou plus).

Les manifestations cliniques constatées sont polymorphes et fluctuantes, suscitant de nombreuses interrogations chez les patients et les soignants.

De multiples études réalisées chez les patients hospitalisés à la phase aiguë apportent des réponses sur la description clinique du "COVID long". Ainsi la cohorte *French Covid*, étude de cohorte française promue par l'Inserm, suggère que 60 % des patients hospitalisés sont toujours affectés par au moins un symptôme six mois après l'infection et 25 % d'entre eux sont encore affectés par trois symptômes ou plus (11).

Un très grand nombre de patients atteints de COVID-19 sont pris en charge en soins primaires, alors que la grande majorité des études descriptives des symptômes prolongés post COVID-19 sont réalisées en milieu hospitalier. Ce manque de données sur la prévalence et l'évolution des symptômes prolongés suite à une forme bénigne

de la maladie prise en charge en premier recours, a motivé la réalisation de l'étude PROCOSECO (formes PROlongées, COmplications et SEquelles de la COvid19).

L'étude PROCOSECO a permis un suivi sur 12 mois de patients diagnostiqués COVID-19, recrutés en soins primaires en France.

En travaillant sur les données issues de cette cohorte, l'objectif principal de cette étude était de décrire la prévalence et les présentations cliniques persistantes à 1 et 3 mois après une infection supposée ou confirmée à COVID-19 chez des patients recrutés en soins primaires. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs de risque associés à la persistance de symptômes à 3 mois.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

---

## **Schéma de l'étude et population**

Une étude épidémiologique observationnelle de suivi de cohorte (cohorte PROCOSECO) à visée descriptive de patients présentant une infection supposée ou confirmée à COVID-19 a été menée en soins primaires en France.

Les sujets inclus dans la cohorte PROCOSECO ont été recrutés en consultation de médecine générale ou par appel téléphonique suite à des résultats biologiques reçus par leur médecin traitant, au moment ou à distance de leur infection à COVID-19. Les patients ont été suivis jusqu'à 12 mois après leur date de début des symptômes.

L'étude était proposée à tout patient consultant en soins primaires, présentant ou ayant présenté une infection COVID-19. Les sujets ont été inclus dans l'étude après remise de la fiche d'information PROCOSECO, accord du patient et signature électronique. Le patient pouvait retirer son consentement à tout moment de l'étude sans donner de raison et sans encourir aucune responsabilité ni conséquence.

Le critère d'inclusion était tout patient majeur symptomatique ayant eu un tableau clinique évocateur de COVID-19 (confirmation biologique et/ou probabilité clinique estimée forte par le médecin généraliste sur la présentation clinique et la notion de contagie), dans les 12 mois suivant l'infection.

Les critères d'exclusion étaient les patients mineurs, majeurs protégés, allophones, et/ou présentant des troubles cognitifs, ne permettant pas la participation aux questionnaires.

## Données recueillies

Le site internet covidetmoi.fr a été créé au début de la pandémie comme outil permettant de faciliter le suivi des patients COVID-19 en lien avec leur médecin traitant, par le biais d'une autosurveillance par le patient de ses symptômes et de saisie de données des consultations par les médecins généralistes. Cet outil informatique a permis un recueil d'informations structurées à différentes phases de l'infection.

Un double recueil des données a été réalisé à partir :

- D'un auto-questionnaire patient, rempli aussi souvent que souhaité en cas de modification de symptômes préexistants ou d'apparition de nouveaux symptômes, ainsi que de manière systématique lors des rappels automatiques envoyés à un mois (M1), trois mois (M3), six mois (M6) et douze mois (M12).
- D'un questionnaire complété par le médecin, en consultation ou par appel téléphonique, à la phase aiguë puis à M1, M3, M6 et M12.

Les données analysées dans cette étude étaient les symptômes à 1 mois et à 3 mois après le début de l'infection.

En cas de donnée manquante dans le formulaire de consultation médecin, la donnée était récupérée à partir du questionnaire complété par le patient selon la correspondance décrite dans le tableau 1.

Tableau 1- Symptômes rapportés par le médecin et par le patient : correspondance et regroupements de symptômes

| Regroupements de symptômes | Questionnaire médecin                  | Questionnaire patient   |
|----------------------------|--|---|
| AEG                        | Fatigue                                | Ressentez-vous de la fatigue ?  |
|                            | Perte d'appétit                        | Avez-vous une perte d'appétit ?   |
|                            | Difficultés à boire                    | Avez-vous des difficultés à boire ?   |
| Infectieux                 | Fièvre                                 | Avez-vous une sensation de fièvre ?   |
|                            | Frissons                               | Avez-vous des frissons ?  |
| Rhumatologiques            | Myalgies                               | Avez-vous des douleurs musculaires ou des courbatures ?                                       |
|                            | Arthralgies                            | Avez-vous des douleurs articulaires ?   |
| /                          | Douleurs neuropathiques                | Absence de correspondance   |
| /                          | Autres symptômes généraux              | Absence de correspondance   |
| Respiratoires              | Dyspnée d'effort                       | Etes-vous essoufflé pour des mouvements pour lesquels vous n'êtes pas essoufflé normalement ? |
|                            | Dyspnée de repos                       |   |
| Respiratoires sauf dyspnée | Difficultés d'inspiration              | Avez-vous des difficultés à inspirer à fond ?   |
|                            | Rigidité du thorax                     | Ressentez-vous une sensation de rigidité du haut du thorax ?                                  |
|                            | Toux sèche                             | Avez-vous une toux sèche ?  |
|                            | Toux grasse                            | Avez-vous une toux grasse ?   |
| Cardiologiques             | Oppression thoracique                  | Ressentez-vous une oppression thoracique sans qu'elle soit douloureuse ?                      |
|                            | Douleur thoracique                     | Avez-vous une douleur thoracique ?  |
|                            | Palpitations                           | Avez-vous des palpitations ?  |
| /                          | Tachycardie                            | Absence de correspondance   |
| /                          | Brûlure rétro sternale                 | Absence de correspondance   |
| /                          | Autres symptômes cardio respiratoires  | Absence de correspondance   |
| Anosmie – Dysgueusie       | Dysgueusie                             | Avez-vous des difficultés pour sentir les saveurs / les aliments ?                            |
|                            | Anosmie                                | Avez-vous des difficultés pour sentir les odeurs ?  |
| ORL                        | Maux de gorge                          | Avez-vous des maux de gorge ?   |
|                            | Gorge qui gratte                       | Avez-vous la gorge qui gratte ?   |
|                            | Rhinorrhée                             | Avez-vous le nez qui coule ?  |
|                            | Obstruction nasale                     | Avez-vous le nez bouché ?   |
|                            | Brûlure du nez                         | Ressentez-vous une sensation de brûlures dans le nez ?  |
| Sécheresse de la bouche    | Sécheresse de la bouche                | Ressentez-vous une sécheresse dans la bouche ?  |
| Conjonctivite              | Conjonctivite                          | Avez-vous un larmoiement ou un écoulement des yeux anormal ?                                  |
| /                          | Autres symptômes ORL- ophtalmologiques | Absence de correspondance   |
| Céphalées                  | Céphalées                              | Avez-vous des maux de tête ?  |

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Neurologiques   | Sentiment de confusion                     | Eprouvez- vous un sentiment de confusion ?  |
|                 | Vertige                                    | Avez-vous des vertiges ?  |
|                 | Difficultés de concentration et de mémoire | Ressentez-vous des difficultés de concentration, de réflexion, ou des troubles de la mémoire ?                        |
| /               | Anxiété                                    | Etes-vous anxieux ou stressé ?  |
| /               | Symptômes dépressifs                       | Ressentez-vous de la tristesse ? Pleurez-vous ?   |
|                 |  | Eprouvez-vous un manque d'intérêt pour les activités habituellement plaisantes, avec diminution du plaisir ressenti ? |
| /               | Idées suicidaires                          | Absence de correspondance   |
| /               | Troubles du sommeil                        | Avez-vous des troubles du sommeil ?   |
| /               | Autres symptômes neuropsychologiques       | Absence de correspondance   |
| Digestifs       | Nausées                                    | Avez-vous des nausées ?   |
|                 | Vomissements                               | Avez-vous des vomissements ?  |
|                 | Douleurs abdominales                       | Avez-vous mal au ventre ?   |
|                 | Diarrhées                                  | Avez-vous des diarrhées ?   |
| /               | Absence de correspondance                  | Avez-vous des sensations de digestion difficile, des ballonnements ?  |
| /               | Autres symptômes abdominaux                | Absence de correspondance   |
| Dermatologiques | Eruption maculopapuleuse                   | Avez-vous une éruption cutanée ?  |
|                 | Urticaire                                  |   |
|                 | Acrosyndrome                               |   |
|                 | Eruption vésiculeuse                       |   |
|                 | Lésions purpuriques                        |   |
| /               | Autres symptômes dermatologiques           | Absence de correspondance   |
| /               | Autres symptômes non classés               | Absence de correspondance   |

Les médecins rapportaient les symptômes présents ou les symptômes antérieurs (si le patient était inclus a posteriori dans l'étude), le parcours de soins et les traitements, et la présence d'éventuelles complications. Concernant chaque symptôme, le médecin avait le choix entre les réponses "oui", "parfois" et "non" pour prendre en compte l'éventuelle fluctuation du symptôme.

Les patients rapportaient pour chaque symptôme la date de début et la date de fin du symptôme, et précisaient également les traitements effectués et leurs parcours de soins.



Par ailleurs, les patients ou les médecins détaillaient les antécédents médico-chirurgicaux, le poids et la taille pour le calcul de l'IMC, la présence d'une éventuelle grossesse en cours, la présence d'une éventuelle intoxication tabagique et le statut vaccinal COVID-19 du patient à la date de début des symptômes.

Les données ont ensuite été extraites de la base de données du site internet covidetmoi.fr de façon dé-identifiées pour être analysées.

Pour les sujets inclus ne maîtrisant pas l'outil informatique un questionnaire des symptômes en format papier leur était délivré et les données étaient retranscrites dans la base informatique par le médecin.

## **Méthodes d'analyses statistiques**

### **1- Gestion initiale des données manquantes**

Les patients pour lesquels aucune donnée n'était présente étaient exclus de l'analyse. Les données manquantes dans le suivi réalisé par le médecin, soit lorsque le patient avait été inclus a posteriori, soit en l'absence de suivi réalisé à l'échéance, ont été remplacées par les données collectées par le patient concernant la durée de ses symptômes.

### **2- Gestion des échéances de suivi**

Les consultations de suivi à 1 mois étaient considérées comme telles si elles avaient été effectuées entre 1 semaine avant et 3 semaines après l'échéance de 1 mois. Les consultations de suivi à 3 mois étaient considérées comme telles si elles avaient été effectuées entre 2 semaines avant et 1 mois après l'échéance de 3 mois.

### **3- Analyses descriptives**

Les symptômes persistants à 1 et 3 mois ont été décrits par le nombre de patients avec symptômes persistants, avec la fréquence de persistance en pourcentage, symptôme par symptôme.

Pour l'analyse descriptive, les données manquantes (après remplacement des données manquantes dans le questionnaire réalisé par le médecin par celles présentes dans le questionnaire complété par le patient) n'ont pas été remplacées et ont été signalées en tant que telles.

La présence du symptôme comprenait la présence continue ou intermittente du symptôme, signifiée par la réponse « oui » ou « parfois » sur le questionnaire réalisé par le médecin.

Les regroupements de symptômes (notés dans le tableau 5) ont été effectués pour la réalisation du modèle logistique. Les données manquantes des symptômes ont été remplacées selon la règle expliquée dans le paragraphe ci-dessous. Cela explique l'absence de données manquantes pour certains regroupements de symptômes alors que ces données manquantes sont présentes dans la description séparée des symptômes.

### **4- Modèles statistiques**

Pour la réalisation de l'analyse multivariée, les patients pour lesquels aucune donnée n'était présente à la phase aiguë ont été exclus du modèle.

Les données manquantes persistantes ont été remplacées selon cette règle, pour chaque symptôme :

- symptôme présent à une échéance ultérieure (les patients ayant été suivis jusqu'à 12 mois) = symptôme présent à l'échéance donnée manquante.

- symptôme absent à une échéance ultérieure ou absence de données sur une échéance ultérieure = symptôme absent à l'échéance donnée manquante.

Ce choix statistique a été fait dans le sens d'une possible surestimation de la guérison lors de données manquantes, et en considérant les éventuelles fluctuations dans la présence du symptôme, comme la persistance du symptôme, étant donné la fluctuation des symptômes bien décrites pour le "COVID long".

Une analyse univariée, puis multivariée par modèle logistique a été réalisée pour identifier les facteurs de risque de symptômes persistants à 3 mois parmi les regroupements de symptômes de la phase aiguë, le nombre de symptômes présents à la phase aiguë, le statut vaccinal au moment de l'infection, un regroupement temporel de la date des premiers symptômes associé épidémiologiquement au variant dominant, l'âge, le sexe, et les regroupements de comorbidités.

Les regroupements de symptômes de la phase aiguë ont été effectués sur des critères de pertinence clinique. Au moins un symptôme présent dans le regroupement de symptômes entraînait la considération de la présence du regroupement de symptômes.

Les regroupements de comorbidités ont été effectués par système d'organes en rassemblant celles ayant une proximité clinique et physiopathologique.

Le modèle multivarié a été fait une première fois avec ces différentes variables explicatives, puis répété en ajoutant chaque regroupement de symptômes un à un.

Ces choix ont été nécessaires pour limiter le nombre de variables explicatives du fait de la taille de la cohorte.

## **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal était la description de la prévalence des symptômes persistants à 1 et 3 mois après une infection supposée ou confirmée à COVID-19 chez des patients recrutés en soins primaires au sein de la cohorte PROCOSECO.

L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs de risque associés à des symptômes persistants à 3 mois.

## **Aspects réglementaires**

Cette recherche hors Loi Jardé concernait des données de santé issues du soin. Le recueil des données a été réalisé via le site internet covidetmoi.fr, un outil indépendant, gratuit, et sécurisé. L'hébergeur utilisé pour ce site, Jaguar Network, 71 avenue André Roussin 13016 Marseille était certifié données de santé. L'étude a été réalisée dans le respect du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et de la déclaration de conformité selon la norme CNIL MR-004.

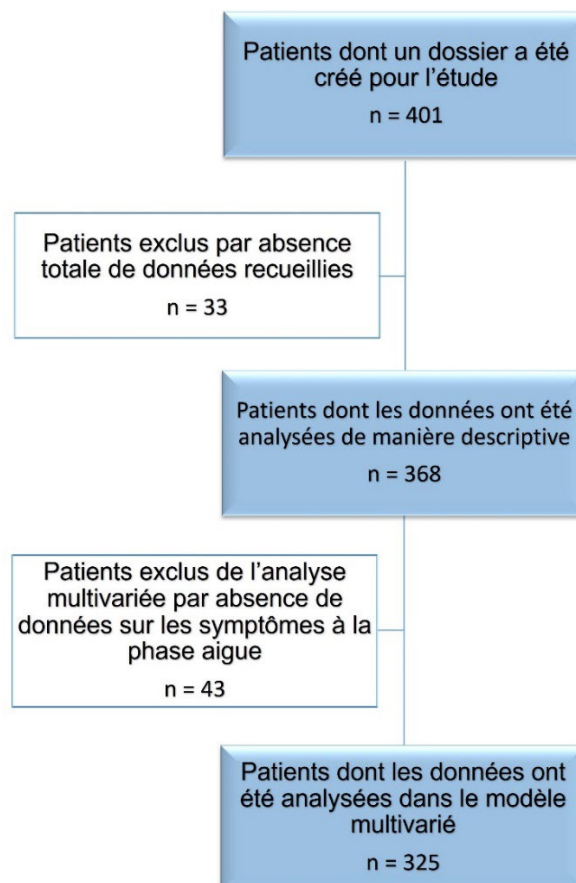
# RÉSULTATS

---

## Population de l'étude

401 patients ont été inclus dans l'étude PROCOSCO du mois d'août 2020 jusqu'au mois de juillet 2021. 33 patients ont été exclus suite à une absence totale de données recueillies. Les données ont été analysées de manière descriptive pour 368 patients. Une analyse multivariée a été réalisée à partir des données de 325 patients après exclusion de 43 patients par absence de données sur leurs symptômes à la phase aiguë.

Figure 1 - Diagramme de flux



## Caractéristiques des patients inclus

Parmi les 368 patients répondants, 60,1 % étaient des femmes, l'âge médian était de 39,0 ans. 13 % des sujets inclus étaient des fumeurs. L'IMC médian des sujets inclus était de 23,9 kg/m<sup>2</sup>. 21,2 % des patients étaient vaccinés contre le COVID-19 au moment de leur infection. 4,3 % des patients étaient déclarés comme étant dans une situation de précarité socio-économique.

Tableau 2 - Caractéristiques de la population recrutée (données quantitatives)

|                    | Patients répondants | Non répondants | Médiane | 1er quartile | 3ème quartile | Minimum | Maximum |
|--------------------|---------------------|----------------|---------|--------------|---------------|---------|---------|
| <b>Âge</b>         | 368                 | 0              | 39      | 29           | 52            | 18      | 99      |
| <b>Poids (Kg)</b>  | 333                 | 35             | 70      | 60           | 82            | 42      | 182     |
| <b>Taille (cm)</b> | 330                 | 38             | 169     | 163          | 176           | 151     | 198     |
| <b>IMC</b>         | 328                 | 40             | 23,9    | 21,4         | 28            | 16,4    | 45,7    |

Tableau 3 - Caractéristiques de la population recrutée (données qualitatives)

|                        | Patients répondants (n) | Non répondants (n) | Oui (n) | Oui (% sur l'ensemble de la population) | Oui (% des répondants) |
|------------------------|-------------------------|--------------------|---------|---|------------------------|
| <b>Statut vaccinal</b> | 286                     | 82                 | 78      | 21,2                                    | 27,3                   |
| <b>Précarité</b>       | 175                     | 193                | 16      | 4,3                                     | 9,1                    |
| <b>Tabagisme</b>       | 270                     | 98                 | 48      | 13                                      | 17,8                   |
| <b>Femme</b>           | 356                     | 12                 | 221     | 60,1                                    | 62,1                   |
| <b>Homme</b>           | 356                     | 12                 | 135     | 36,7                                    | 38                     |



## Comorbidités des patients inclus

Les patients inclus présentaient principalement des comorbidités métaboliques (n = 52 soit 14,1 %) à type d'obésité (n = 42 soit 11,4 %) et des comorbidités respiratoires (n = 41 soit 11,1 %) avec une prédominance d'asthme (n = 22 soit 6,5 %). Par ailleurs, 9 % (n = 33) des patients présentaient des comorbidités cardio-vasculaires. Les patients présentant des comorbidités psychiatriques (trouble anxieux, syndrome dépressif) représentaient 7,1 % (n = 26) des sujets de l'étude.

Tableau 4 - Comorbidités de la population recrutée

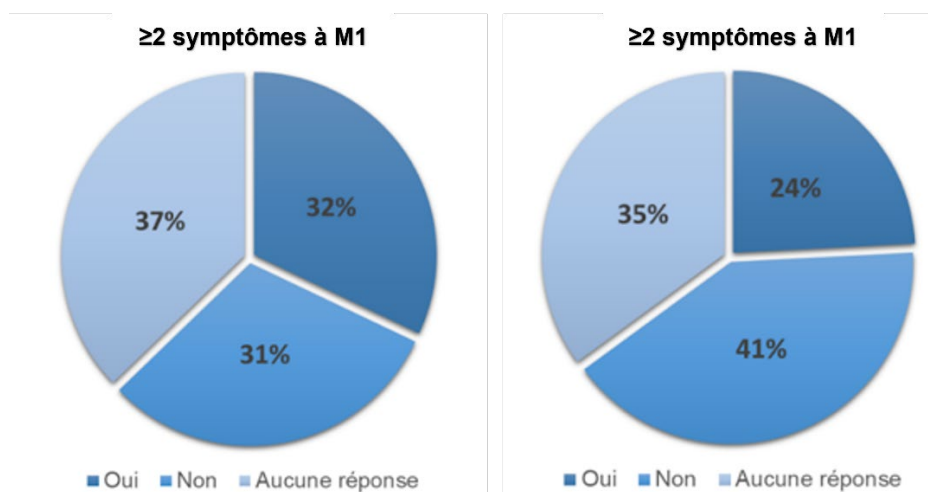
|   | Patients répondants (n) | Non répondants (n) | Oui (n)   | Oui (% sur l'ensemble de la population) | Oui (% des répondants) |
|---|-------------------------|--------------------|-----------|---|------------------------|
| <b>Comorbidités métaboliques</b>            | <b>335</b>              | <b>33</b>          | <b>52</b> | <b>14,1</b>                             | <b>15,5</b>            |
| Syndrome métabolique                        | 337                     | 31                 | 18        | 4,8                                     | 5,3                    |
| Obésité (IMC>30)                            | 335                     | 33                 | 42        | 11,4                                    | 12,5                   |
| <b>Comorbidités respiratoires</b>           | <b>339</b>              | <b>29</b>          | <b>41</b> | <b>11,1</b>                             | <b>12,1</b>            |
| Asthme                                      | 339                     | 29                 | 22        | 6,5                                     | 6,5                    |
| Insuffisance respiratoire chronique sous O2 | 337                     | 31                 | 2         | 0,6                                     | 0,6                    |
| Fibrose pulmonaire                          | 337                     | 31                 | 2         | 0,6                                     | 0,6                    |
| Syndrome d'apnée du sommeil                 | 338                     | 30                 | 20        | 6                                       | 5,9                    |
| Mucoviscidose                               | 338                     | 30                 | 1         | 0,3                                     | 0,3                    |
| Pathologie respiratoire chronique           | 338                     | 30                 | 5         | 1,5                                     | 1,5                    |
| <b>Comorbidités cardiovasculaires</b>       | <b>337</b>              | <b>31</b>          | <b>33</b> | <b>9</b>                                | <b>9,8</b>             |
| Chirurgie cardiaque                         | 340                     | 28                 | 3         | 0,8                                     | 0,9                    |
| HTA compliquée                              | 340                     | 28                 | 8         | 2,2                                     | 2,4                    |
| Coronaropathie                              | 340                     | 28                 | 8         | 2,2                                     | 2,4                    |
| Insuffisance cardiaque NYHA3 ou NYHA4       | 340                     | 28                 | 0         | 0                                       | 0                      |
| AVC   | 338                     | 30                 | 3         | 0,8                                     | 0,9                    |
| Autres pathologies cardiovasculaires        | 339                     | 29                 | 18        | 4,9                                     | 5,3                    |
| <b>Comorbidités psychiatriques</b>          | <b>336</b>              | <b>32</b>          | <b>26</b> | <b>7,1</b>                              | <b>7,7</b>             |
| Syndrome dépressif                          | 336                     | 32                 | 14        | 3,8                                     | 4,2                    |
| Trouble anxieux                             | 335                     | 33                 | 17        | 4,6                                     | 5,1                    |

|  |            |            |           |            |            |
|--|------------|------------|-----------|------------|------------|
| <b>Comorbidités diabète</b>                                    | <b>337</b> | <b>31</b>  | <b>17</b> | <b>4,6</b> | <b>5</b>   |
| Diabète  | 337        | 31         | 17        | 4,6        | 5          |
| Diabète non équilibré présentant des complications             | 336        | 32         | 2         | 0,5        | 0,6        |
| <b>Autres pathologies métaboliques ou endocriniennes</b>       | <b>337</b> | <b>31</b>  | <b>16</b> | <b>4,3</b> | <b>4,7</b> |
| <b>Comorbidités immunodépression</b>                           | <b>339</b> | <b>29</b>  | <b>6</b>  | <b>1,6</b> | <b>1,8</b> |
| Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques | 339        | 29         | 0         | 0          | 0          |
| VIH non contrôlé (CD4 <200 mm3)                                | 339        | 29         | 0         | 0          | 0          |
| Immunodépression médicamenteuse                                | 339        | 29         | 0         | 0          | 0          |
| Syndrome drépanocytaire majeur                                 | 339        | 29         | 0         | 0          | 0          |
| Autre immunodépression   | 339        | 29         | 0         | 0          | 0          |
| <b>Comorbidités onco-hématologiques</b>                        | <b>338</b> | <b>30</b>  | <b>2</b>  | <b>0,5</b> | <b>0,6</b> |
| Cancer métastatique  | 338        | 30         | 1         | 0,3        | 0,3        |
| Hémopathie maligne en cours de traitement                      | 338        | 30         | 0         | 0          | 0          |
| Cancer évolutif sous traitement hors hormonothérapie           | 338        | 30         | 1         | 0,3        | 0,3        |
| <b>Fatigue chronique</b>                                       | <b>334</b> | <b>34</b>  | <b>11</b> | <b>3</b>   | <b>3,3</b> |
| <b>Insuffisance rénale dialysée</b>                            | <b>338</b> | <b>30</b>  | <b>1</b>  | <b>0,3</b> | <b>0,3</b> |
| <b>Cirrhose stade B ou C</b>                                   | <b>338</b> | <b>30</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>0</b>   |
| <b>Autres maladies chroniques</b>                              | <b>337</b> | <b>31</b>  | <b>18</b> | <b>4,9</b> | <b>5,3</b> |
| <b>Grossesse T3</b>  | <b>265</b> | <b>103</b> | <b>3</b>  | <b>0,8</b> | <b>1,1</b> |

## Prévalences des symptômes persistants

Les symptômes persistants retrouvés entre 1 et 3 mois d'une infection COVID-19 sont nombreux et polymorphes. 32,1 % des patients inclus (n = 118) présentaient au moins 2 symptômes persistants à 1 mois. Bien qu'il soit observé une diminution de la prévalence des symptômes à 3 mois de l'infection, 24,2 % des patients inclus (n = 89) restent encore symptomatiques (au moins 2 symptômes persistants) à 3 mois.

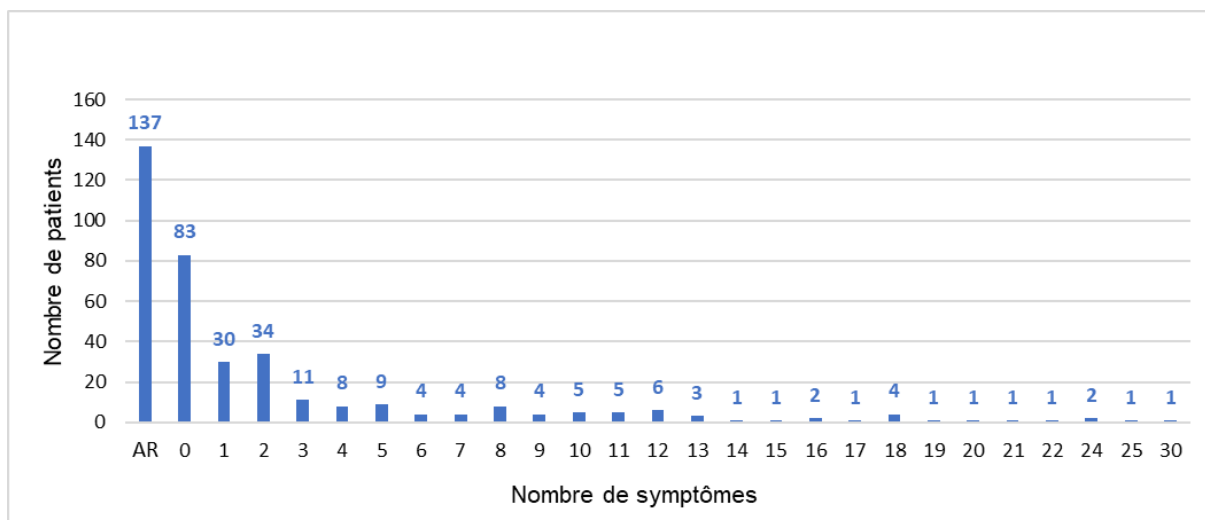
Figure 2 - Fréquence des patients présentant au moins deux symptômes entre 1 et 3 mois



## Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 1 et 3 mois

A 1 mois du début de l'infection, 83 patients déclaraient être asymptomatiques, 30 patients ne présentaient plus qu'un seul symptôme, 62 patients présentaient entre 2 et 5 symptômes, 25 patients présentaient entre 6 et 10 symptômes, et 16 patients présentaient entre 11 et 15 symptômes. 15 patients déclaraient avoir au moins 16 symptômes persistants 1 mois après le début de l'infection, dont 1 patient qui rapportait 30 symptômes persistants.

Figure 3 : Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 1 mois

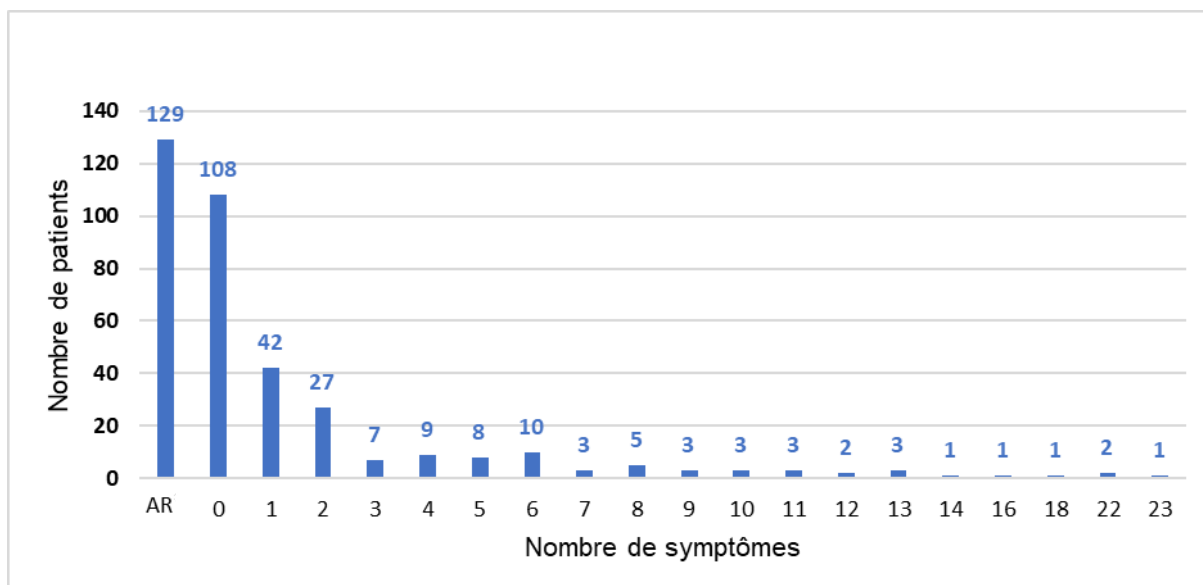


*AR : Aucune Réponse*

A 3 mois du début de l'infection, 108 patients déclaraient être asymptomatiques, 42 patients ne présentaient plus qu'un seul symptôme, 51 patients présentaient entre 2 et 5 symptômes persistants, 24 patients présentaient entre 6 et 10 symptômes, et 9 patients présentaient entre 11 et 15 symptômes persistants. 5 patients déclaraient avoir au moins 16 symptômes persistants 3 mois après le début de l'infection.

Il a été constaté une diminution du nombre maximum de symptômes persistants déclarés par patient entre 1 et 3 mois après le début de l'infection.

Figure 4 : Répartition des patients par nombre de symptômes persistants à 3 mois



AR : Aucune Réponse

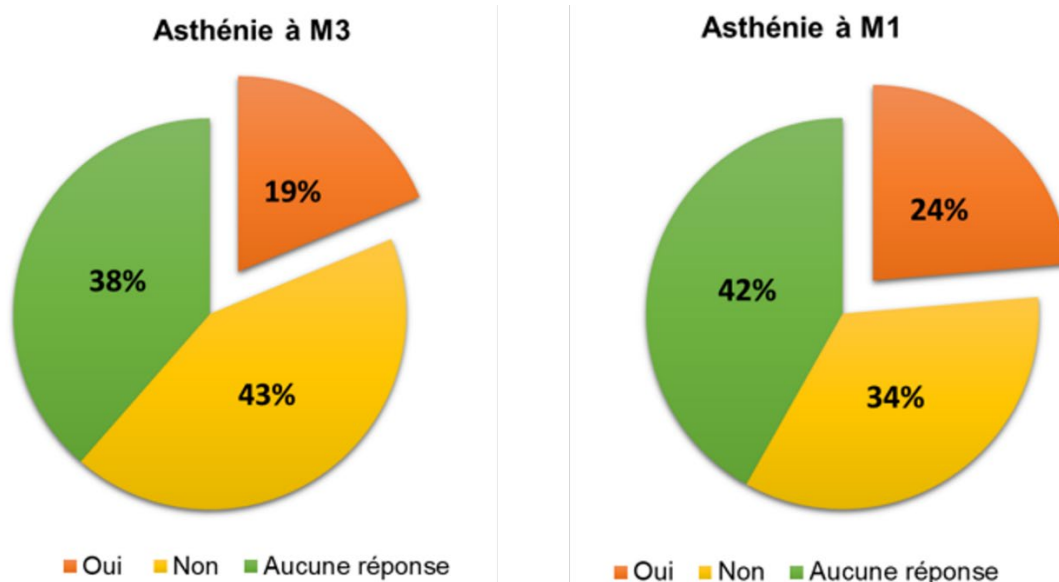
## Tableaux cliniques persistants

Les symptômes persistants majoritairement retrouvés à 1 mois étaient identiques à ceux retrouvés majoritairement à 3 mois de l'infection : l'asthénie, la dyspnée, l'anosmie et la dysgueusie.

### 1- Asthénie

A 1 mois du début des symptômes, 87 patients, soit 23,6 % des sujets inclus, décrivaient une asthénie persistante, tandis que 69 patients, soit 19 % des sujets inclus, signalaient encore une asthénie à 3 mois du début de l'infection.

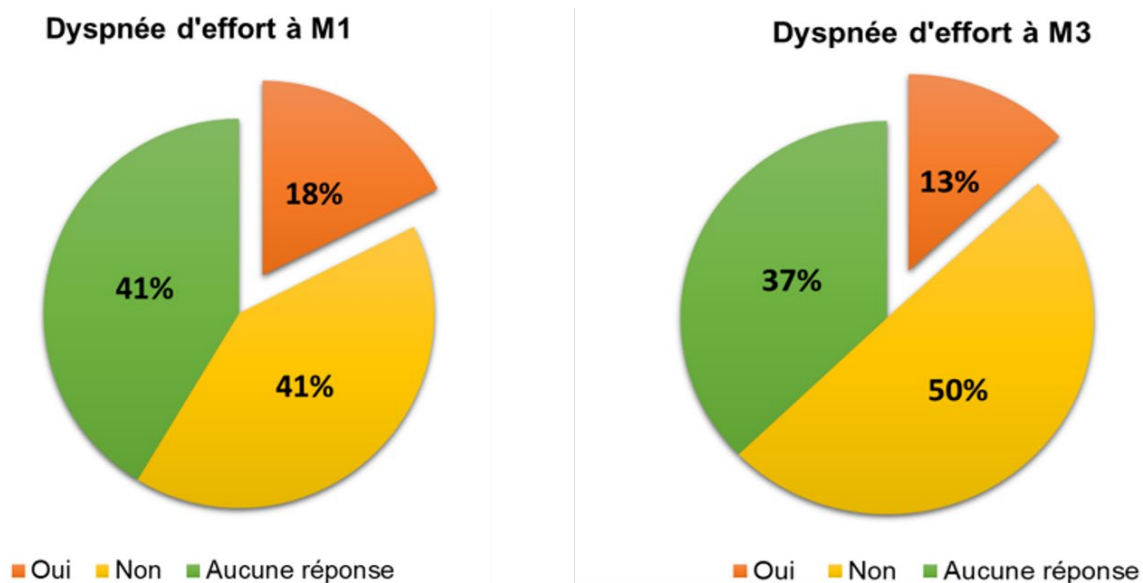
Figure 5 - Fréquence des patients présentant une asthénie persistante à 1 et 3 mois.



## 2- Dyspnée d'effort

A 1 mois du début des symptômes 65 patients soit 17,7 % des sujets inclus signalaient une dyspnée d'effort, tandis que 48 patients soit 13 % des sujets inclus rapportaient ce symptôme à 3 mois.

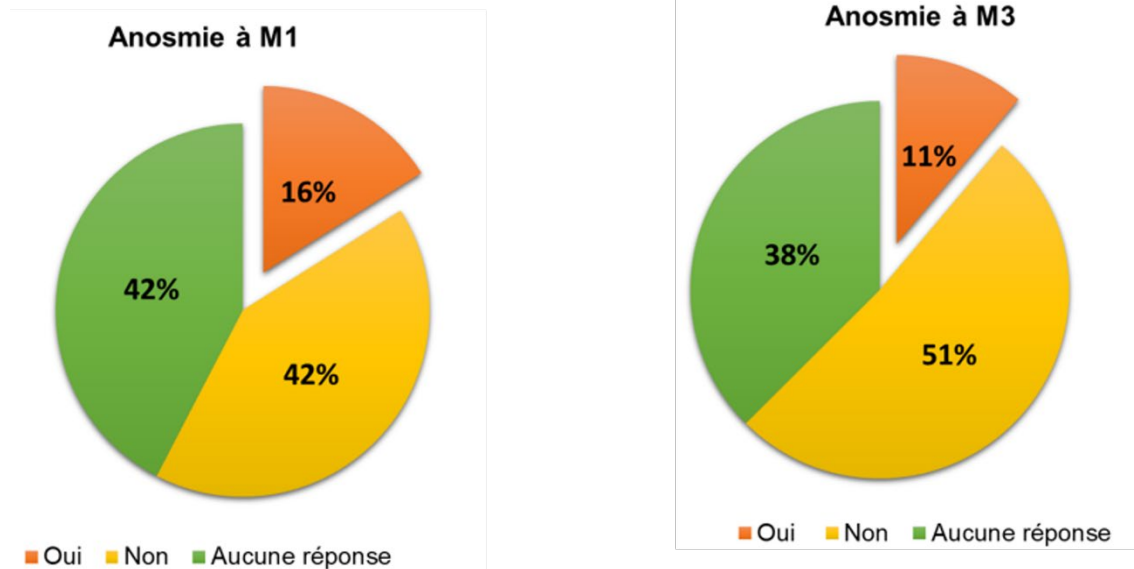
Figure 6 - Fréquence des patients présentant une dyspnée d'effort persistante à 1 et 3 mois.



### 3- Anosmie

Une anosmie persistante était décrite par 59 patients soit 16 % des sujets inclus à 1 mois du début des symptômes, tandis que 41 patients, soit 11,1 % des sujets inclus souffraient encore de ce symptôme à 3 mois du début de l'infection.

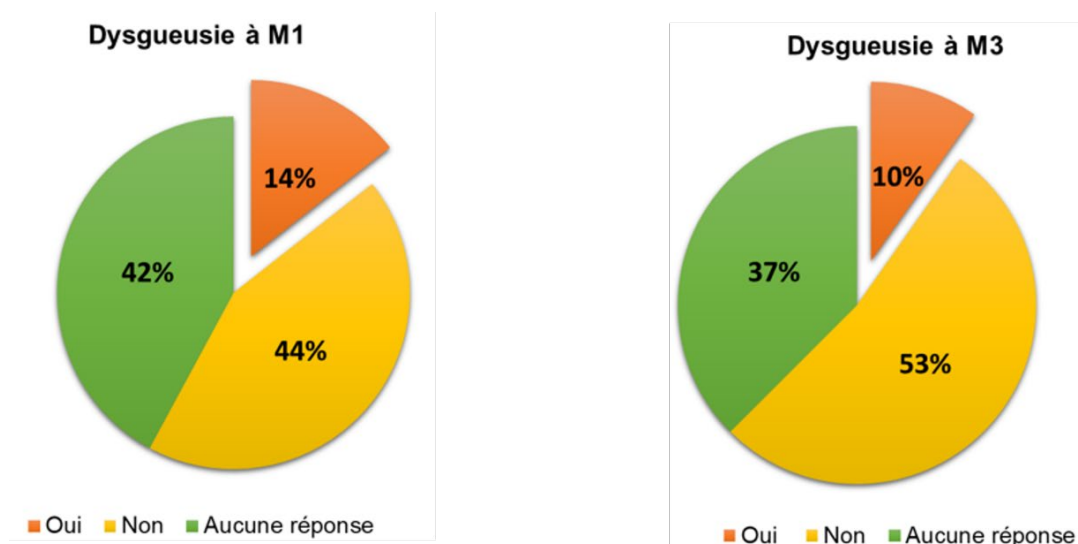
Figure 7 - Fréquence des patients présentant une anosmie persistante à 1 et 3 mois.



## 4- Dysgueusie

A 1 mois du début de l'infection 53 patients soit 14,4 % des sujets inclus présentaient une dysgueusie persistante, tandis que 36 patients, soit 9,8 % des sujets inclus décrivaient une dysgueusie à 3 mois.

Figure 8 : Fréquence des patients présentant une dysgueusie persistante à 1 et 3 mois.



## 5- Autres symptômes persistants

Une pluralité d'autres symptômes persistants ont été retrouvés dans cette étude à 1 mois et à 3 mois du début de l'infection, touchant tous les systèmes d'organes.

Outre la dyspnée, 15,5 % des patients décrivaient des symptômes respiratoires persistants (difficultés d'inspiration, toux sèche, toux grasse, rigidité du thorax) à 1 mois du début de l'infection et 8,7 % des patients à 3 mois.

13,5 % des patients signalaient des symptômes rhumatologiques (myalgies, arthralgies) à 1 mois, et 8,2 % à 3 mois du début de l'infection.

10,3 % des patients décrivaient des symptômes cardiologiques (oppression thoracique, douleur thoracique, palpitations) à 1 mois et 7,3 % à 3 mois de la phase aiguë.



Des céphalées persistantes ont été décrites par 9,2 % des patients à 1 mois et 7,1 % des patients à 3 mois du début des symptômes.

Outre les céphalées, les sujets inclus ont rapporté de nombreux symptômes persistants touchant la sphère neurologique. En effet, 10,1 % des patients décrivaient un sentiment de confusion, des vertiges et/ou des difficultés de la concentration/mémoire ("brouillard cérébral") à 1 mois du début de l'infection. 6,8 % des patients souffraient encore de ces symptômes à 3 mois.

Sur le plan infectieux, de la fièvre et des frissons étaient encore rapportés par 8,2 % des patients à 1 mois et 6,8 % à 3 mois du début des symptômes.

Sur le plan ORL, outre l'anosmie et la dysgueusie, respectivement 10,1 % des patients à 1 mois et 6 % des patients à 3 mois décrivaient également une pluralité d'autres symptômes persistants (rhinorrhée, obstruction nasale, brûlure nasale, odynophagies).

Des manifestations neuropsychologiques persistantes ont été rapportées par les patients dans cette étude. En effet, des troubles du sommeil, de l'anxiété, et des symptômes dépressifs étaient respectivement retrouvés chez 9 %, 8,2 %, et 6,5 % des patients à 1 mois et 5,4 %, 4,6 %, et 3 % des patients à 3 mois du début de l'infection. 5,2 % des patients présentaient toujours une perte d'appétit à 1 mois du début de l'infection contre 2,9 % à 3 mois.

Bien qu'en faible proportion, des symptômes persistants étaient également rapportés sur le plan digestif (3,5 % à 3 mois) et cutané (1,9 % à 3 mois).

Pour l'ensemble des symptômes décrits, il a été constaté une diminution de leur fréquence entre 1 et 3 mois.

Tableau 5 - Symptômes persistants à 1 et 3 mois du début de l'infection.

|  | M1            |                   |                |                  | M3            |                   |                |                  |
|--|---------------|-------------------|----------------|------------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|
|  | Symptomatique | Non symptomatique | Aucune réponse | % Symptomatique* | Symptomatique | Non symptomatique | Aucune réponse | % Symptomatique* |
| <b>Symptômes AEG</b>                           | <b>88</b>     | <b>280</b>        | <b>/</b>       | <b>23,9</b>      | <b>70</b>     | <b>298</b>        | <b>/</b>       | <b>19,02</b>     |
| ° Asthénie                                     | 87            | 127               | 154            | 23,6             | 69            | 214               | 142            | 18,8             |
| ° Perte d'appétit                              | 19            | 196               | 153            | 5,2              | 11            | 220               | 137            | 2,9              |
| ° Difficultés à boire                          | 2             | 212               | 154            | 0,5              | 0             | 228               | 140            | 0                |
| <b>Symptômes infectieux</b>                    | <b>30</b>     | <b>338</b>        | <b>/</b>       | <b>8,2</b>       | <b>25</b>     | <b>343</b>        | <b>/</b>       | <b>6,8</b>       |
| ° Fièvre                                       | 24            | 198               | 146            | 6,5              | 20            | 214               | 134            | 5,4              |
| ° Frissons                                     | 17            | 203               | 148            | 4,6              | 13            | 219               | 136            | 3,5              |
| <b>Symptômes rhumatologiques</b>               | <b>48</b>     | <b>320</b>        | <b>/</b>       | <b>13</b>        | <b>30</b>     | <b>338</b>        | <b>/</b>       | <b>8,2</b>       |
| ° Myalgies                                     | 39            | 172               | 157            | 10,6             | 21            | 204               | 143            | 5,7              |
| ° Arthralgies                                  | 28            | 180               | 160            | 7,6              | 18            | 209               | 141            | 4,9              |
| <b>Symptômes respiratoires sauf dyspnée</b>    | <b>57</b>     | <b>311</b>        | <b>/</b>       | <b>15,5</b>      | <b>32</b>     | <b>336</b>        | <b>/</b>       | <b>8,7</b>       |
| ° Difficultés d'inspiration                    | 38            | 181               | 149            | 10,3             | 18            | 218               | 132            | 4,9              |
| ° Toux sèche                                   | 29            | 188               | 151            | 7,9              | 15            | 215               | 138            | 4,1              |
| ° Toux grasse                                  | 14            | 201               | 153            | 3,8              | 6             | 220               | 142            | 1,6              |
| ° Rigidité du thorax                           | 12            | 205               | 151            | 3,3              | 5             | 225               | 138            | 1,4              |
| <b>Dyspnée</b>                                 | <b>65</b>     | <b>303</b>        | <b>/</b>       | <b>17,7</b>      | <b>48</b>     | <b>320</b>        | <b>/</b>       | <b>13</b>        |
| ° Dyspnée d'effort                             | 65            | 151               | 152            | 17,6             | 48            | 183               | 137            | 13               |
| ° Dyspnée de repos                             | 1             | 75                | 292            | 0,3              | 0             | 126               | 242            | 0                |
| <b>Symptômes cardiologiques</b>                | <b>38</b>     | <b>330</b>        | <b>/</b>       | <b>10,3</b>      | <b>27</b>     | <b>341</b>        | <b>/</b>       | <b>7,3</b>       |
| ° Oppression thoracique                        | 32            | 182               | 154            | 8,7              | 15            | 215               | 138            | 4,1              |
| ° Douleur thoracique                           | 18            | 199               | 151            | 4,9              | 11            | 220               | 137            | 3                |
| ° Palpitations                                 | 17            | 198               | 153            | 4,6              | 16            | 212               | 140            | 4,3              |
| <b>Tachycardie</b>                             | <b>3</b>      | <b>73</b>         | <b>292</b>     | <b>0,8</b>       | <b>2</b>      | <b>124</b>        | <b>124</b>     | <b>0,5</b>       |
| <b>Brûlures rétrosternales</b>                 | <b>2</b>      | <b>74</b>         | <b>292</b>     | <b>0,3</b>       | <b>2</b>      | <b>124</b>        | <b>124</b>     | <b>0,5</b>       |
| <b>Autres symptômes cardiorespiratoires</b>    | <b>1</b>      | <b>75</b>         | <b>292</b>     | <b>0,3</b>       | <b>0</b>      | <b>126</b>        | <b>126</b>     | <b>0</b>         |
| <b>Anosmie ou Dysgueusie</b>                   | <b>65</b>     | <b>303</b>        | <b>/</b>       | <b>17,7</b>      | <b>46</b>     | <b>322</b>        | <b>/</b>       | <b>12,5</b>      |
| ° Dysgueusie                                   | 53            | 160               | 155            | 14,4             | 36            | 194               | 138            | 9,8              |
| ° Anosmie                                      | 59            | 153               | 156            | 16               | 41            | 189               | 138            | 11,1             |
| <b>Symptômes ORL</b>                           | <b>37</b>     | <b>331</b>        | <b>/</b>       | <b>10,1</b>      | <b>22</b>     | <b>346</b>        | <b>/</b>       | <b>6</b>         |
| ° Maux de gorge                                | 16            | 201               | 151            | 4,4              | 7             | 225               | 136            | 1,9              |
| ° Gorge qui gratte                             | 15            | 201               | 152            | 4,1              | 6             | 222               | 140            | 1,6              |
| ° Rhinorrhée                                   | 16            | 197               | 155            | 4,3              | 9             | 218               | 218            | 2,4              |
| ° Obstruction nasale                           | 19            | 195               | 154            | 5,1              | 13            | 217               | 217            | 3,5              |
| ° Brûlure du nez                               | 5             | 211               | 152            | 1,4              | 4             | 225               | 225            | 1,1              |
| <b>Sécheresse de la bouche</b>                 | <b>20</b>     | <b>188</b>        | <b>160</b>     | <b>5,4</b>       | <b>12</b>     | <b>212</b>        | <b>212</b>     | <b>3,3</b>       |
| <b>Conjonctivite</b>                           | <b>7</b>      | <b>209</b>        | <b>152</b>     | <b>1,9</b>       | <b>6</b>      | <b>225</b>        | <b>225</b>     | <b>1,6</b>       |
| <b>Autres symptômes ORL et ophtalmologique</b> | <b>2</b>      | <b>74</b>         | <b>292</b>     | <b>0,5</b>       | <b>2</b>      | <b>124</b>        | <b>124</b>     | <b>0,5</b>       |
| <b>Céphalées</b>                               | <b>34</b>     | <b>182</b>        | <b>152</b>     | <b>9,2</b>       | <b>26</b>     | <b>202</b>        | <b>202</b>     | <b>7,1</b>       |
| <b>Symptômes neurologiques</b>                 | <b>37</b>     | <b>331</b>        | <b>/</b>       | <b>10,1</b>      | <b>25</b>     | <b>343</b>        | <b>/</b>       | <b>6,8</b>       |
| ° Sentiment de confusion                       | 17            | 199               | 152            | 4,6              | 8             | 225               | 225            | 2,2              |
| ° Vertiges                                     | 14            | 204               | 150            | 3,8              | 12            | 221               | 135            | 3,3              |
| ° Difficultés de concentration/mémoire         | 33            | 186               | 149            | 9                | 20            | 213               | 135            | 5,4              |
| <b>Anxiété</b>                                 | <b>30</b>     | <b>184</b>        | <b>154</b>     | <b>8,2</b>       | <b>17</b>     | <b>210</b>        | <b>141</b>     | <b>4,6</b>       |
| <b>Symptômes dépressifs</b>                    | <b>24</b>     | <b>179</b>        | <b>165</b>     | <b>6,5</b>       | <b>11</b>     | <b>207</b>        | <b>207</b>     | <b>3</b>         |
| <b>Troubles du sommeil</b>                     | <b>33</b>     | <b>178</b>        | <b>157</b>     | <b>9</b>         | <b>20</b>     | <b>204</b>        | <b>144</b>     | <b>5,4</b>       |
| <b>Idées suicidaires</b>                       | <b>1</b>      | <b>75</b>         | <b>292</b>     | <b>0,3</b>       | <b>0</b>      | <b>126</b>        | <b>126</b>     | <b>0</b>         |
| <b>Autres symptômes neuropsychologiques</b>    | <b>1</b>      | <b>75</b>         | <b>292</b>     | <b>0,3</b>       | <b>0</b>      | <b>126</b>        | <b>126</b>     | <b>0</b>         |
| <b>Symptômes digestifs</b>                     | <b>21</b>     | <b>347</b>        | <b>/</b>       | <b>5,7</b>       | <b>13</b>     | <b>355</b>        | <b>/</b>       | <b>3,5</b>       |
| ° Nausées                                      | 15            | 201               | 152            | 4                | 10            | 223               | 135            | 2,7              |
| ° Vomissements                                 | 3             | 212               | 153            | 0,8              | 2             | 230               | 136            | 0,5              |
| ° Douleurs abdominales                         | 10            | 209               | 149            | 2,7              | 5             | 229               | 134            | 1,4              |
| ° Diarrhée                                     | 11            | 209               | 148            | 3                | 6             | 227               | 135            | 1,6              |
| ° Autres symptômes abdominaux                  | 2             | 74                | 292            | 0,6              | 2             | 124               | 124            | 0,5              |
| <b>Éruption cutanée</b>                        | <b>7</b>      | <b>208</b>        | <b>153</b>     | <b>1,9</b>       | <b>7</b>      | <b>223</b>        | <b>138</b>     | <b>1,9</b>       |
| <b>Autres symptômes dermatologiques</b>        | <b>4</b>      | <b>72</b>         | <b>292</b>     | <b>1,1</b>       | <b>0</b>      | <b>126</b>        | <b>126</b>     | <b>0</b>         |
| <b>Douleurs neuropathiques</b>                 | <b>3</b>      | <b>73</b>         | <b>292</b>     | <b>0,8</b>       | <b>4</b>      | <b>122</b>        | <b>122</b>     | <b>1,1</b>       |
| <b>Autres symptômes généraux</b>               | <b>6</b>      | <b>70</b>         | <b>292</b>     | <b>1,6</b>       | <b>1</b>      | <b>125</b>        | <b>125</b>     | <b>0,3</b>       |
| <b>Autres symptômes non classés</b>            | <b>3</b>      | <b>73</b>         | <b>292</b>     | <b>0,8</b>       | <b>5</b>      | <b>121</b>        | <b>121</b>     | <b>1,4</b>       |

\*pourcentage des répondants "oui" / population totale

# **Facteurs de risques associés à la persistance de symptômes à 3 mois**

## **1- Analyse univariée**

En analyse univariée, six présentations cliniques décrites à la phase aiguë étaient significativement associés à la persistance de symptômes à 3 mois d'une infection à COVID-19 : l'altération de l'état général (OR = 4,72 ; IC [1,33-1,09]), la dyspnée (OR = 2,53 ; IC [1,57-4,10]), les symptômes cardiologiques (OR = 2,26 ; IC [1,40-3,66]), les symptômes neurologiques hors céphalées (OR = 1,63 ; IC [1,01-2,63]), la sécheresse buccale (OR = 1,76 ; IC [1,04-2,98]), et les symptômes digestifs (OR = 1,77 ; IC [1,10-2,83]). De plus, la présence de comorbidités psychiatriques ou d'une fatigue chronique (OR = 3,51 ; IC [1,63-7,81]), le nombre de symptômes à la phase aiguë (OR = 1,07 ; IC [1,04-1,11]), une infection par le variant natif (OR = 1,8 ; IC [1,08-3,04]) et le sexe féminin (OR = 1,73 ; IC [1,06-2,89]) étaient significativement associés à la persistance de symptômes à 3 mois.

En revanche, en analyse univariée, la vaccination contre le COVID-19 (OR = 0,38 ; IC [0,19-0,72]) apparaissait comme un facteur protecteur de la persistance de symptômes à 3 mois de l'infection.

## **2- Analyses multivariées**

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la persistance de symptômes à 3 mois étaient la présence de dyspnée à la phase initiale de l'infection (OR = 2,57 ; IC [1,37-4,90]), l'âge élevé (par augmentation de 10 ans d'âge : OR = 1,25 ; IC [1,03-1,52]), la présence d'un grand nombre de symptômes en phase aiguë (par augmentation d'un symptôme : OR = 1,08 ; IC [1,03-1,12]), une infection par le variant natif (OR = 2,27 ; IC [1,26-4,15]) et le sexe féminin (OR = 2,14 ; IC [1,20-3,92]).

Tableau 6 - Analyses uni et multivariées d'identification des facteurs de risque associés à des symptômes persistants à 3 mois.

| Variables explicatives                          | Analyse Univariée |              | Analyse Multivariée |             |
|---|-------------------|--------------|---------------------|-------------|
|   | OR                | IC           | OR                  | IC          |
| Age   | 1,13              | 0,97 – 1,30  | 1,25                | 1,03 – 1,52 |
| Sexe féminin                                    | 1,73              | 1,06 – 2,89  | 2,14                | 1,20 – 3,92 |
| Comorbidités cardio-vasculaires                 | 0,88              | 0,37 – 1,96  | 0,84                | 0,29 – 2,36 |
| Comorbidités respiratoires                      | 0,78              | 0,34 – 1,65  | 0,85                | 0,29 – 2,31 |
| Comorbidités métaboliques                       | 1,14              | 0,57 – 2,19  | 0,78                | 0,35 – 1,7  |
| Comorbidité psychiatriques ou fatigue chronique | 3,51              | 1,63 – 7,80  | 2,18                | 0,93 – 5,26 |
| Nombre de symptômes à la phase aiguë            | 1,07              | 1,04 – 1,11  | 1,08                | 1,03 – 1,12 |
| Patient vacciné                                 | 0,38              | 0,19 – 0,72  | 0,57                | 0,24 – 1,27 |
| Variant natif                                   | 1,8               | 1,08 - 3,04  | 2,27                | 1,26 – 4,15 |
| Variant delta                                   | 1,11              | 0,48 – 2,47  | 0,92                | 0,34 – 2,36 |
| Symptômes AEG                                   | 4,72              | 1,33 – 30,09 | 2,6                 | 0,63 – 17,8 |
| Symptômes infectieux                            | 1,3               | 0,79 – 2,27  | 0,94                | 0,47 – 1,87 |
| Symptômes rhumatologiques                       | 1,57              | 0,95 – 2,66  | 0,94                | 0,47 – 1,87 |
| Symptômes respiratoires sauf dyspnée            | 1,4               | 0,86 – 2,32  | 0,89                | 0,47 – 1,70 |
| Symptômes dyspnée                               | 2,53              | 1,57 – 4,10  | 2,57                | 1,37 – 4,90 |
| Symptômes cardiologiques                        | 2,26              | 1,40 – 3,66  | 1,21                | 0,61 – 2,36 |
| Symptômes anosmie - dysgueusie                  | 1,35              | 0,85 – 2,16  | 1                   | 0,55 – 1,84 |
| Symptômes neurologiques                         | 1,63              | 1,01 – 2,63  | 0,89                | 0,46 – 1,73 |
| Céphalées                                       | 1,36              | 0,84 – 2,22  | 0,74                | 0,39 – 1,40 |
| Symptômes ORL                                   | 1,03              | 0,64 – 1,67  | 0,62                | 0,32 – 1,18 |
| Conjonctivite                                   | 1,29              | 0,61 – 2,67  | 1,29                | 0,47 – 3,53 |
| Sécheresse buccale                              | 1,76              | 1,04 – 2,98  | 0,69                | 0,32 – 1,43 |
| Symptômes digestifs                             | 1,77              | 1,10 – 2,83  | 1,18                | 0,64 – 2,16 |
| Symptômes dermatologiques                       | 2,13              | 0,80 – 5,62  | 1,43                | 0,45 – 1,68 |

Symptômes présents en phase aiguë

OR : Odds Ratio

IC : Intervalle de confiance

# DISCUSSION

---

## Rappel des principaux résultats

Cette étude incluant 368 patients ayant présenté une infection supposée ou confirmée à COVID-19 a montré une prévalence importante de symptômes persistants à 1 et 3 mois d'une infection à COVID-19. En effet, environ un tiers (32,1 %) des patients inclus présentaient au moins 2 symptômes persistants à 1 mois, et un quart (24,2 %) des patients à 3 mois.

## Forces et limites de l'étude

La recherche en soins de premiers recours est un maillon indispensable pour connaître la maladie dès ses premiers symptômes et son évolution. Une des forces de notre étude était d'être réalisée en soins primaires. Selon le carré de White, le tableau clinique, l'évolution et les complications d'une pathologie diffèrent en fonction de la population de malades étudiée. Cette étude réalisée en soins primaires permet d'apporter des connaissances différentes de celles réalisées en milieu hospitalier. Notre étude a permis de mieux caractériser les symptômes du "COVID long", auxquels les professionnels de santé vont être de plus en plus confrontés. En effet, une étude interrogeant 1200 médecins généralistes français a mis en évidence que plus de la moitié des médecins généralistes prenait en charge au moins un patient atteint de "COVID long" et un tiers d'entre eux prenait en charge deux patients ou plus (12). Une des forces de cette étude était également le nombre de symptômes analysés. Le recrutement au fur et à mesure des consultations et réception de résultats biologiques, au sein de cabinets de médecins généralistes, a permis de limiter le biais de recrutement pour être le plus représentatif possible de la population générale.

La principale limite de cette étude provient de la proportion importante de données manquantes pouvant sous ou surestimer les résultats obtenus. Les choix d'analyses des données manquantes (correction du biais de non-réponse par imputation) ont pu influencer les résultats de cette étude, notamment sous-estimer le nombre de patients présentant des symptômes persistants après une infection à COVID-19. Certains résultats de notre étude ont pu également être sur ou sous évalués par la difficulté d'interprétation d'un lien de cause à effet entre l'infection et certains des signes étudiés. Certains de ces symptômes retrouvés après une infection aiguë étant non-spécifiques, ils pourraient être liés aux comorbidités des patients, ou à des pathologies intercurrentes. Les symptômes neuropsychologiques persistants pourraient également être liés aux conséquences des autres aspects de la vie pandémique (confinement, état d'urgence sanitaire, répercussions socio-économiques...). L'attribution éventuelle des symptômes aux suites du COVID-19 était réalisée par le médecin investigateur, permettant une analyse individuelle de la potentielle causalité, mais pouvant souffrir d'un manque de reproductibilité inter-investigateurs. Par ailleurs, l'inclusion rétrospective de certains patients dans l'étude a pu entraîner un biais de mémorisation. Une autre limite de cette étude est en lien avec sa méthodologie, conçue avant l'apparition des définitions officielles du syndrome post-COVID-19. Elle s'attache à la description des symptômes persistants, mais ne peut pas permettre d'affirmer que les patients présentant des symptômes persistants sont atteints d'un syndrome post COVID car les autres critères permettant de poser le diagnostic selon la définition établie par l'OMS n'ont pas été recueillis.

## **Comparaison avec les données de la littérature**

Les premiers articles publiés évoquant le "COVID long" remontent à mars 2020 et le nombre de publications est en constante augmentation depuis la découverte de

l'ampleur de ce phénomène. La prévalence de ces symptômes persistants après une infection à COVID-19 est très hétérogène selon les études.

Des résultats concordants avec notre étude ont été retrouvés dans la littérature. Une étude longitudinale incluant 669 patients en soins primaires en Suisse, a mis en évidence qu'un tiers des sujets inclus (32 %) décrivait au moins 1 symptôme persistant à environ 1 mois du début des symptômes (13). Une enquête téléphonique multicentrique réalisée en 2020 dans la population générale aux États-Unis a souligné que 35 % des patients interrogés n'avaient pas retrouvé leur état de santé initial 3 semaines après le début de l'infection (14). Une enquête de grande ampleur réalisée en 2020 a retrouvé que 24,1 % des sujets positifs au COVID-19 décrivaient au moins un symptôme persistant à 3 mois de l'infection (15). Ces travaux, qui comme notre étude, ont retrouvé des prévalences élevées de symptômes persistants, ont analysé un grand nombre de symptômes dont beaucoup sont généraux et peuvent donc ne pas être forcément uniquement liés à l'infection à COVID-19.

En revanche, une étude de cohorte, publiée dans *Nature Medicine*, qui a suivi 4182 sujets pendant 6 mois par le biais d'une application mobile *The Covid Symptom Study* a retrouvé que 13,3 % des patients avaient des symptômes persistants 1 mois après le début de l'infection, et 2,3 % à 3 mois de l'infection (16). La persistance de symptômes prolongés était moins fréquemment retrouvée que dans notre étude. Cette différence peut avoir plusieurs explications, notamment une sous-représentation des personnes âgées de plus de 70 ans du fait du mode de recueil utilisé (application mobile). Par ailleurs, les personnes présentant des symptômes prolongés étaient plus susceptibles d'arrêter d'enregistrer leurs symptômes sur l'application mobile entraînant une possible sous-estimation de la persistance des symptômes.

La diminution de la prévalence des symptômes persistants au cours du temps retrouvée dans notre étude est également décrite dans tous ces travaux.

Les symptômes persistants à 1 mois et 3 mois les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient l'asthénie, la dyspnée d'effort, l'anosmie et la dysgueusie. Des résultats identiques sur la nature des principaux symptômes persistants ont été retrouvés dans plusieurs études telles que Nehme et al., celle de Carvalho-Schneider et celle de Goertz (13,17,18).

En revanche, des études diffèrent sur la présentation clinique prédominante de la phase post aiguë de l'infection à COVID-19. Dans l'étude de Blair et al il a été constaté qu'un tiers des participants présentaient une asthénie et/ou une toux plus d'un mois après le début de l'infection tandis que les symptômes persistants les plus fréquemment retrouvés dans une étude réalisée dans les îles Féroé étaient l'asthénie, l'agueusie, l'anosmie et les arthralgies (19,20).

Ainsi donc, les tableaux cliniques persistants décrits après une infection COVID-19 sont polymorphes, comme observé dans notre étude (Tableau 5).

Dans nos résultats, plus d'un tiers des patients présentaient des symptômes neurocognitifs persistants 1 mois après le début de l'infection, tels que des céphalées (9.2 %), de l'anxiété (8.2 %), des troubles de la concentration et de la mémoire (9 %), des troubles du sommeil (9 %), des symptômes dépressifs (6,5 %), un sentiment de confusion (ou "brouillard cérébral") (4,6 %), et des vertiges (3,8 %). L'ensemble de ces manifestations neurologiques, regroupées sous le terme de "neuro-COVID" ou "syndrome neurologique post-COVID-19", peut entraîner un dysfonctionnement cognitif important, équivalent à une diminution de 10 ans de la performance cognitive globale entre 20 et 70 ans (21).

Des manifestations cardiologiques persistantes, telles que l'oppression thoracique, les palpitations et la douleur thoracique ont également été rapportées dans notre étude et dans la littérature (22). Dans une étude incluant des sujets jeunes sportifs sans comorbidité préexistante, il a été mis en évidence des lésions myocardiques à



l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les 4 semaines suivant le début de l'infection (22). Ces lésions infracliniques génèrent beaucoup d'interrogations sur les risques cardiovasculaires à distance de l'infection notamment sur les risques d'insuffisance cardiaque, d'arythmie et de morts subites, en population générale. Une surveillance de la prévalence des manifestations cardiovasculaires dans les années futures chez des patients ayant été infectés par le COVID-19 semble indispensable.

Une étude de cohorte internationale décrit jusqu'à plus de 200 symptômes en lien avec une infection par le virus SARS-CoV-2, à l'origine d'une atteinte multi-organes. Les résultats de cette étude sont à modérer au vu du mode de recrutement des sujets inclus (enquête en ligne auprès de personnes atteintes de COVID-19 suspecté et confirmé, distribuée via des groupes de soutien COVID-19 (par exemple, *Body Politic*, *Long COVID Support Group*, *Long Haul COVID Fighters*) et des médias sociaux) (23).

L'ensemble de ces symptômes génère un fort impact sur la santé et la qualité de vie des patients atteints.

A ce jour plusieurs hypothèses physiopathologiques sont évoquées afin d'expliquer la persistance de ces symptômes à distance de la phase initiale. Le virus SARS-CoV-2 provoque une atteinte multi organique à l'origine du polymorphisme des symptômes persistants. Cette atteinte multi-systémique pourrait être expliquée par le mode d'entrée du virus dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2), ubiquitaire dans l'organisme qui serait la cible principale du SARS-CoV-2. Une étude a suggéré que le stress oxydatif et l'inflammation provoqués par l'infection, entraînaient une réponse immunologique faible et une éradication incomplète du virus (24). La persistance de la virémie, l'état inflammatoire chronique et la génération insuffisante d'anticorps peuvent contribuer au développement du "COVID long".

Sur le plan pulmonaire, la dyspnée d'effort pourrait être expliquée par une dysrégulation du système nerveux autonome, en lien avec l'inflammation. Cette dysrégulation entraîne un syndrome d'hyperventilation, qui traduit une inadaptation de la réponse ventilatoire à la situation physiologique (25).

Pour expliquer la persistance de l'anosmie, il a notamment été constaté que les cellules épithéliales nasales expriment fortement l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2) (26). Le virus pénètre dans le système nerveux central par le neuro épithélium olfactif puis envahit le bulbe olfactif et provoque son atrophie (27,28).

Les manifestations neurologiques persistantes du COVID-19 peuvent être expliquées par une dérégulation de la réponse immunologique, avec une inflammation entraînant une accumulation pathologique de protéines altérant la fonction cognitive. Une toxicité directe sur les neurones, via un ciblage sélectif des mitochondries neuronales a été décrite (29–31).

L'asthénie persistante pourrait être causée par une réactivation du virus Epstein-Barr (EBV). Dans leur étude, Gold et al. ont constaté que 66,7 % des sujets souffrant de symptômes prolongés du COVID-19 présentaient une réactivation à l'EBV contre 10 % des sujets témoins. Ces résultats suggèrent que de nombreux symptômes du « COVID long » pourraient ne pas être directement imputable au virus SARS-CoV-2 mais plutôt être le résultat de la réactivation de l'EBV induite par l'inflammation du COVID-19 (32).

De nombreux facteurs de risque associés à la persistance de symptômes ont été retrouvés dans notre étude, tels que la présence de dyspnée à la phase initiale de l'infection, le sexe féminin, l'âge élevé, la présence d'un grand nombre de symptômes à la phase aiguë et une infection par le variant natif. Plusieurs études corroboraient nos résultats. En effet, dans l'étude de Blair et al. portant sur le suivi ambulatoire de 118 sujets post infection COVID-19, ainsi que dans l'étude de cohorte publiée en mars

2021 dans la revue *Nature Medicine*, il a été mis en évidence que les femmes étaient plus à risque d'une forme persistante après la phase aiguë empêchant la reprise des activités de la vie quotidienne (16,19). Une étude multicentrique réalisée aux Etats-Unis ainsi qu'une étude de cohorte réalisée par le biais d'une application mobile, soulignaient au même titre que notre étude que l'âge était un facteur de risque de symptômes prolongés (14,16).

Par ailleurs, plusieurs études ont mentionné qu'un grand nombre de symptômes à la phase initiale était un facteur de risque de syndrome post-COVID (16,25). Des facteurs de risque supplémentaires de formes prolongées non recherchés dans notre étude, ont été également identifiés, à la fois sur le plan clinique et le plan biologique. Une étude parue fin janvier 2022 dans la revue *Cell* a établi quatre facteurs associés à un risque accru de "COVID long" : le diabète de type 2, une quantité importante d'ARN de SARS-CoV-2, la présence du virus d'Epstein-Barr et de certains auto-anticorps (33). Par ailleurs, une étude française a souligné un lien possible entre un terrain atopique et la persistance de symptômes après une infection (25).

Des études ultérieures de plus grande ampleur permettront de confirmer ou non ces facteurs prédictifs.

## **Perspectives de travail**

Les manifestations polymorphes du "COVID long" affectent de nombreuses personnes y compris des patients traités en soins primaires. La persistance de ce syndrome post infectieux au-delà de 3 mois est encore incertaine et justifie des travaux complémentaires à plus long terme.

Le schéma vaccinal précis (nombre de doses reçues) des patients au moment de leur infection à COVID-19 ainsi que le type de vaccin utilisé (vaccin à vecteur viral ou vaccin à ARNm) n'ayant pas été précisé, des études ultérieures sont nécessaires pour préciser les rapports entre la vaccination et le "COVID long".

Par ailleurs, les médecins généralistes sont de plus en plus confrontés à la prise en charge de ces formes prolongées d'infection à COVID-19 avec une multiplication des consultations associée parfois à un nomadisme médical des patients atteints. Ainsi des études caractérisant le parcours de soins des patients sont nécessaires afin d'optimiser la prise en charge globale de ces malades.

De plus, l'amélioration des connaissances physiopathologiques de ce syndrome post-infectieux est indispensable afin d'ouvrir des pistes thérapeutiques en vue de futures études interventionnelles.

# CONCLUSION

---

Cette étude a donc montré une prévalence importante de symptômes persistants à 1 et 3 mois d'une infection à COVID-19, dans une cohorte dont la force est son recrutement en soins primaires. Elle a également permis de mettre en évidence des facteurs de risque de forme prolongée après une infection à COVID-19. Ce travail représente un argument supplémentaire pour ne pas négliger ce nouveau phénomène post-infectieux et pour ouvrir des recherches complémentaires. L'enjeu est d'envergure pour le futur afin de parvenir à la meilleure prise en charge des patients atteints de cette nouvelle maladie.

**THÈSE SOUTENUE PAR** : Mélanie ACHARD de LELUARDIERE et Maud ESNAULT

**TITRE** : SYMPTÔMES PERSISTANTS ENTRE 1 ET 3 MOIS APRÈS UNE INFECTION COVID-19 : ETUDE DESCRIPTIVE DE SUIVI DE COHORTE EN SOINS PRIMAIRES

**CONCLUSION :**

L'objectif principal de cette étude était de décrire la prévalence et les présentations cliniques persistantes à 1 et 3 mois après une infection supposée ou confirmée à COVID-19 chez des patients recrutés en soins primaires. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs de risque associés à la persistance de symptômes à 3 mois.

Cette étude descriptive de suivi de cohorte (PROCOSECO) a été réalisée en soins primaires auprès de patients présentant une infection supposée ou confirmée à COVID-19. Les données étaient recueillies en phase aiguë, à 1 mois et à 3 mois du début de l'infection. Un double recueil de données était réalisé par un auto-questionnaire patient et un questionnaire complété par le médecin. Les données concernant les symptômes présents ou les symptômes antérieurs (si le patient était inclus a posteriori dans l'étude), ainsi que les parcours de soin, étaient recueillies. Les caractéristiques du patient dont ses antécédents médico-chirurgicaux étaient également détaillés. L'analyse a été descriptive puis multivariée par modèle logistique.

368 patients ont été inclus entre le mois d'août 2020 et le mois de juillet 2021. 118 patients (32.1 %) présentaient plus de 2 symptômes persistants à 1 mois. 89 patients (24.2 %) présentaient plus de 2 symptômes persistants à 3 mois. Les symptômes persistants les plus fréquemment observés étaient l'asthénie (23.6 % à 1 mois, 19 % à 3 mois), la dyspnée d'effort (17.7 % à 1 mois, 13 % à 3 mois), l'anosmie (16 % à 1 mois et 11.1 % à 3 mois) et la dysgueusie (14.4 % à 1 mois et 9.8 % à 3 mois). Les facteurs associés à la persistance de symptômes étaient la présence de dyspnée à la phase initiale de l'infection, le sexe féminin, l'âge élevé, et la présence d'un grand nombre de symptômes en phase aiguë.

Cette étude de cohorte a l'originalité d'avoir un recrutement en soins primaires. Les choix de traitement des données manquantes ont pu conduire à une sous-estimation des symptômes persistants. Les données de la littérature montrent une hétérogénéité de la prévalence des symptômes persistants après une infection à SARS CoV-2.

Des études ultérieures sont nécessaires afin de mieux comprendre les déterminants de la persistance de symptômes du COVID-19 après la phase aiguë, et préciser la prévalence de ce syndrome post-infectieux. Associées à des études ciblant sa physiopathologie, ces travaux complémentaires permettront d'ouvrir des pistes thérapeutiques en vue de futures études interventionnelles.


Mots clefs : symptômes persistants, SARS CoV-2, COVID long, étude descriptive, suivi de cohorte, soins primaires.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 11/09/22

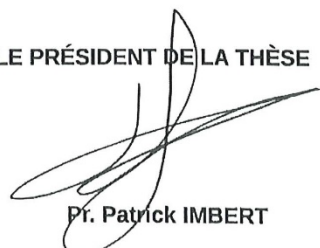
LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

  
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Patrick IMBERT



# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
2. OMS organisation mondiale de la Santé. WHO Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://covid19.who.int/>
3. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. avr 2022;399(10334):1513-36.
4. O’Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med Lond Engl*. janv 2021;21(1):e68-70.
5. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 1 oct 2021;4(10):e2128568.
6. Wise J. Covid-19: Two million people in the UK are estimated to be experiencing long covid, says ONS. *BMJ*. 1 juin 2022;o1391.
7. SPF. L’affection post-COVID-19 (appelée aussi COVID long) en France. Point au 21 juillet 2022. [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/l-affection-post-covid-19-appelée-aussi-covid-long-en-france.-point-au-21-juillet-2022>
8. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d’une Covid-19 de l’adulte - Diagnostic et prise en charge. 2021;29.
9. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. avr 2022;22(4):e102-7.
10. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 22 janv 2021;n136.
11. French COVID « EpidemiXs Studies [Internet]. EpidemiXs Studies. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://studies.epidemixs.org/fr/proyecto/french-covid/>
12. Davin-Casalena B, Lutaud R, Scronias D, Guagliardo V, Verger P. French General Practitioners Frequently See Patients with Long-COVID. *J Am Board Fam Med JABFM*. oct 2021;34(5):1010-3.
13. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 18 mai 2021;174(5):723-5.

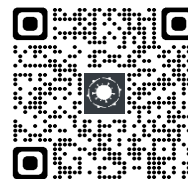
14. Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cité 7 juin 2022];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>
15. Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.07.20208702>
16. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. avr 2021;27(4):626-31.
17. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 1 févr 2021;27(2):258-63.
18. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. oct 2020;6(4):00542-2020.
19. Blair PW, Brown DM, Jang M, Antar AAR, Keruly JC, Bachu VS, et al. The Clinical Course of COVID-19 in the Outpatient Setting: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 1 févr 2021;8(2):ofab007.
20. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 6 déc 2021;73(11):e4058-63.
21. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 23 nov 2020;111(1):10.
22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1 nov 2020;5(11):1265.
23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 août 2021 [cité 19 janv 2022];38. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00299-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00299-6/fulltext)
24. Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 4 déc 2020;11(24):4017-20.
25. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect*. févr 2021;82(2):e1-4.



26. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 1 août 2020;146(8):729-32.
27. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol*. janv 2021;28(1):28-35.
28. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, Palaiodimou L, Lambadiari V, Papathanasiou M, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol* [Internet]. janv 2021 [cité 20 juin 2022];28(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14537>
29. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. juill 2020;194:105921.
30. Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro JM, Hanan M, Greenberg D, Soreq H, et al. Systemic inflammation impairs microglial A $\beta$  clearance through NLRP 3 inflammasome. *EMBO J* [Internet]. 2 sept 2019 [cité 18 juin 2022];38(17). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/embj.2018101064>
31. He X fei, Xu J hui, Li G, Li M yue, Li L li, Pei Z, et al. NLRP3-dependent microglial training impaired the clearance of amyloid-beta and aggravated the cognitive decline in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 13 oct 2020;11(10):1-11.
32. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 17 juin 2021;10(6):763.
33. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. mars 2022;185(5):881-895.e20.

# ANNEXES

## Annexe 1 - Fiche d'information patient



www.covidetmoi.fr  
ACTEUR CONTRE LA  
COVID-19

Nous vous remercions pour votre participation à l'étude PROCOSECO, qui a pour objectif d'observer le retentissement d'une infection à COVID-19 pendant 12 mois.

### Activer son compte sur [www.covidetmoi.fr](http://www.covidetmoi.fr)

- A partir du mail reçu après inscription par son médecin
- Ou en s'inscrivant directement sur le site et en sélectionnant son médecin dans la liste
- Accepter les conditions générales d'utilisation et la participation à l'étude
- Suivre les instructions (activation en cliquant sur un mail reçu, initialisation du mot de passe)
- Remplir les données de son profil dont la qualité de vie

### Remplir le 1er questionnaire

- Tableau des symptômes : est-ce que le symptôme est présent actuellement: et à quelle intensité ? S'il était présent antérieurement :
  - o Noter la date où il est apparu pour la première fois et pour la dernière fois, selon vos souvenirs
  - o Noter s'il y a eu une période de disparition du symptôme avant qu'il réapparaisse, et la durée maximale de la période de disparition transitoire du symptôme le cas échéant
- Notion de complications, hospitalisations, examens spécialisés
- Traitements pris, dates, efficacité ressentie
- Qualité de vie
- Du texte libre pour vous exprimer

### Remplir les questionnaires suivants

- Lorsque vous recevez un rappel par e-mail, ou plus souvent si vous le souhaitez
- Ils sont pré-remplis avec vos précédentes réponses et vous n'avez qu'à mettre à jour, de la même manière
- Précisez bien les symptômes présents, et les dates de fin des symptômes ayant disparu !

### En cas de difficultés :

Contactez-nous : [contact@covidetmoi.fr](mailto:contact@covidetmoi.fr) !



L'étude PROCOSECO est menée par une équipe de chercheurs du département de médecine générale de l'université Grenoble Alpes - dans le respect de la réglementation en vigueur (CNIL, conformité RGPD, hébergement certifié données de santé)

## Annexe 2 – Questionnaire patient

| Symptôme                                      | Souffrez-vous de ce symptôme aujourd'hui ? | Date de la première constatation du symptôme le cas échéant | Date de la dernière constatation du symptôme s'il n'est actuellement plus présent | Si ce symptôme a disparu entre la première et la dernière constatation du symptôme, pendant combien de jours au maximum ? |
|---|--|---|---|---|
| <b>Symptômes généraux</b>                     |  |   |   |   |
| ① <b>Fatigue</b>                              | Non <input type="checkbox"/>               | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Sensation de fièvre</b>                    | Non <input type="checkbox"/>               | 12/06/2021  | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Frissons</b>                               | Non <input type="checkbox"/>               | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| ① <b>Perte d'appétit</b>                      | Non <input type="checkbox"/>               | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| ① <b>Difficultés à boire</b>                  | Non <input type="checkbox"/>               | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Symptômes psychologiques et de la tête</b> |  |   |   |   |
| ① <b>Maux de tête</b>                         | Non <input type="checkbox"/>               | 18/06/2021  | 23/06/2021  | <input type="text" value="En jours"/>   |
| ① <b>Sentiment de confusion</b>               | Non <input type="checkbox"/>               | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |

| Symptôme   | Souffrez-vous de ce symptôme aujourd'hui ? | Date de la première constatation du symptôme le cas échéant | Date de la dernière constatation du symptôme s'il n'est actuellement plus présent | Si ce symptôme a disparu entre la première et la dernière constatation du symptôme, pendant combien de jours au maximum ? |
|--|--|---|---|---|
| Difficultés de concentration, de réflexion ou troubles de la mémoire   | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Vertiges   | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <input type="checkbox"/> Anxiété, stress   | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Troubles du sommeil  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="23/06/2021"/>                     | <input type="text" value="24/06/2021"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Tristesse, pleurs  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Manque d'intérêt pour les activités habituellement plaisantes, avec diminution du plaisir ressenti             | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Symptômes thoraciques et respiratoires</b>  |  |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Essoufflement pour des mouvements pour lesquels vous n'êtes pas essoufflé normalement | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Difficulté à inspirer à fond   | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Oppression thoracique sans qu'elle soit douloureuse  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <input type="checkbox"/> Douleur thoracique  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <input type="checkbox"/> Palpitations  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Sensation de rigidité du haut du thorax  | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |

| Symptôme  | Souffrez-vous de ce symptôme aujourd'hui ? | Date de la première constatation du symptôme le cas échéant | Date de la dernière constatation du symptôme s'il n'est actuellement plus présent | Si ce symptôme a disparu entre la première et la dernière constatation du symptôme, pendant combien de jours au maximum ? |
|---|--|---|---|---|
| ① <b>Tox sèche</b>                                      | Non <input type="checkbox"/>               | 19/06/2021  | 20/06/2021  | En jours  |
| ① <b>Tox grass e</b>                                    | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| Symptômes du nez, de la bouche, gorge, yeux             |  |   |   |   |
| <b>Maux de gorge</b>                                    | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Gorge qui gratte</b>                                 | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Sécheresse dans la bouche</b>                        | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Larmolement, écoulement des yeux anormal</b>         | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Brûlure dans le nez</b>                              | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Nez qui coule</b>                                    | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Nez bouché</b>                                       | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Difficulté pour sentir les odeurs</b>                | Non <input type="checkbox"/>               | 16/06/2021  | /mm/aaaa  | En jours  |
| <b>Difficultés pour sentir les saveurs/les aliments</b> | Non <input type="checkbox"/>               | 16/06/2021  | 17/06/2021  | En jours  |
| Symptômes du ventre                                     |  |   |   |   |
| <b>Nausées</b>  | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| ① <b>Vomissements</b>                                   | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |
| ① <b>Douleurs abdominales (mal au ventre)</b>           | Non <input type="checkbox"/>               | 23/06/2021  | 24/06/2021  | En jours  |
| ① <b>Diarrhées</b>                                      | Non <input type="checkbox"/>               | /mm/aaaa  | /mm/aaaa  | En jours  |

| Symptôme   | Souffrez-vous de ce symptôme aujourd'hui ? | Date de la première constatation du symptôme le cas échéant | Date de la dernière constatation du symptôme s'il n'est actuellement plus présent | Si ce symptôme a disparu entre la première et la dernière constatation du symptôme, pendant combien de jours au maximum ? |
|--|--|---|---|---|
| <b>Sensation de digestion difficile, ballonnements</b> | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| Autres symptômes                                       |  |   |   |   |
| <b>Douleurs musculaires, courbatures</b>               | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Douleurs articulaires</b>                           | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |
| <b>Eruption cutanée (boutons, plaques, rougeurs)</b>   | Non <input type="button" value="v"/>       | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>                     | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/>   | <input type="text" value="En jours"/>   |

Autres symptômes

Précisez

(255 caractères maximum)

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

## *L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

# ABSTRACT

---

## **PERSISTENT SYMPTOMS BETWEEN 1 AND 3 MONTHS AFTER COVID-19 INFECTION : A DESCRIPTIVE COHORT FOLLOW-UP STUDY IN PRIMARY CARE**

**Background :** Quickly after the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, persistent and ongoing symptoms following the acute phase of the disease have been documented. These various and fluctuating symptoms also called “long COVID” are still the cause of many interrogations and unsolved questions. Most patients diagnosed with COVID-19 are treated in primary care whereas many studies investigating these long-lasting symptoms were conducted in hospitals.

**Objectives:** The main objective of this study was to describe the incidence and ongoing clinical symptoms at 1 and 3 months following a suspected or confirmed COVID-19 infection in patients treated in primary care. The second objective was to identify the risk factors associated with ongoing symptoms at 3 months.

**Method:** A descriptive follow-up study of a cohort (PROCOSECO) was conducted in primary care setting of patients with a suspected or confirmed COVID-19 infection. The data were collected in the initial phase, at 1 month and at 3 months following the diagnosis. Double data collection was performed with a patient’s survey and a survey completed by the practitioner. The data about the actual symptoms or previous symptoms (if the patient was included in the study afterwards) together with their healthcare pathways were collected. The patient’s information such as the medical history was also detailed. The analysis was descriptive and then multivariate with a logistic model.

**Results:** 368 patients were included between August 2020 and July 2021. 118 patients (32.1%) had more than 2 ongoing symptoms at 1 month. 89 patients (24.2%) had more than 2 ongoing symptoms at 3 months. The most frequently observed ongoing symptoms were asthenia (23.6% at 1 month, 19% at 3 months), dyspnoea exertional (17.7% at 1 month, 13% at 3 months), anosmia (16% at 1 month and 11.1% at 3 months) and dysgeusia (14.4% at 1 month and 9.8% at 3 months). Factors associated with ongoing symptoms were the presence of dyspnoea at the initial phase of the infection, female gender, older age, and the presence of many symptoms at the initial phase.

**Conclusion:** This study demonstrates that a significant number of symptoms are ongoing at 1 and 3 months after a COVID-19 infection in a cohort recruited in primary care settings. The literature review demonstrates a large variability in the prevalence of ongoing symptoms following a COVID-19 infection. Further studies are required to better understand the cause of ongoing symptoms and highlight therapeutic solutions.

**MESH terms:** persistent symptoms, SARS-CoV-2, long COVID, descriptive cohort follow-up study, primary care.



# RÉSUMÉ

---

## SYMPTÔMES PERSISTANTS ENTRE 1 ET 3 MOIS APRÈS UNE INFECTION COVID-19 : ETUDE DESCRIPTIVE DE SUIVI DE COHORTE EN SOINS PRIMAIRES

**Contexte :** Rapidement après les débuts de la pandémie à SARS-CoV-2, des symptômes persistants après la phase aiguë de la maladie ont été constatés. Ces manifestations multiples et fluctuantes regroupées sous le terme de “COVID long” sont encore source de nombreuses interrogations. La majorité des patients atteints de COVID-19 sont pris en charge en soins primaires, alors que la plupart des études décrivant les symptômes prolongés ont été menées en milieu hospitalier.

**Objectifs :** L’objectif principal de cette étude était de décrire la prévalence et les présentations cliniques persistantes à 1 et 3 mois après une infection supposée ou confirmée à COVID-19 chez des patients recrutés en soins primaires. L’objectif secondaire était d’identifier les facteurs de risque associés à la persistance de symptômes à 3 mois.

**Méthodes :** Une étude descriptive de suivi de cohorte (PROCOSECO) a été réalisée en soins primaires auprès de patients présentant une infection supposée ou confirmée à COVID-19. Les données étaient recueillies en phase aiguë, à 1 mois et à 3 mois du début de l’infection. Un double recueil de données était réalisé par un auto-questionnaire patient et un questionnaire complété par le médecin. Les données concernant les symptômes présents ou les symptômes antérieurs (si le patient était inclus a posteriori dans l’étude), ainsi que les parcours de soins, étaient recueillis. Les caractéristiques du patient dont ses antécédents médico-chirurgicaux étaient également détaillés. L’analyse a été descriptive puis multivariée par modèle logistique.

**Résultats :** 368 patients ont été inclus entre le mois d’août 2020 et le mois de juillet 2021. 118 patients (32.1 %) présentaient au moins 2 symptômes persistants à 1 mois. 89 patients (24.2 %) présentaient au moins 2 symptômes persistants à 3 mois. Les symptômes persistants les plus fréquemment observés étaient l’asthénie (23.6 % à 1 mois, 19 % à 3 mois), la dyspnée d’effort (17.7 % à 1 mois, 13 % à 3 mois), l’anosmie (16 % à 1 mois et 11.1 % à 3 mois) et la dysgueusie (14.4 % à 1 mois et 9.8 % à 3 mois). Les facteurs associés à la persistance de symptômes étaient la présence de dyspnée à la phase initiale de l’infection, le sexe féminin, l’âge élevé, la présence d’un grand nombre de symptômes en phase aiguë et une infection par le variant natif.

**Conclusion :** Cette étude montre une prévalence importante de symptômes persistants à 1 et 3 mois d’une infection à COVID-19, dans une cohorte dont la force est son recrutement en soins primaires. Les données de la littérature montrent une hétérogénéité de la prévalence des symptômes persistants après une infection à SARS-CoV-2. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les déterminants de la persistance de symptômes et ouvrir des pistes thérapeutiques.

**Mots-clés :** symptômes persistants, SARS-CoV-2, COVID long, étude descriptive, suivi de cohorte, soins primaires.